

DOI: 10.46943/X.CIEH.2023.01.001

DOENÇA DE PARKINSON: NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

Cibério Landim Macêdo¹

Evandro Rogério da Silva²

Gerlane Guedes Delfino da Silva³

Sarah Rebeca Dantas Ferreira⁴

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo do sistema nervoso central, caracterizado pela perda de neurônios dopaminérgicos da substância nigra que provocam sintomas cardinais motores que vão desde tremor de repouso, rigidez e bradicinesia. Possui etiologia multifatorial, decorrente de fatores genéticos e ambientais, que podem atuar isoladamente ou em associação com os efeitos do envelhecimento. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 1% da população mundial é diagnosticada com a DP acima de 65 anos, o que corresponde a cerca de 5 milhões de pessoas. Além disso, OMS vem procurando possibilidades terapêuticas para o tratamento da DP, incluindo a necessidade do uso de plantas medicinais, como a Cannabis sativa, conhecida pelo seu grande potencial medicinal. Desse modo, realizou uma revisão integrativa nas bases Pubmed, Scielo e Science Direct, incluindo artigos publicados nos últimos cinco anos, em português e inglês, sobre as novas perspectivas de tratamento da DP

1 Doutor em Farmacologia pelo Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, ciberiomacedo@gmail.com

2 Graduado pelo Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, evandrorogeriodasilva06@gmail.com;

3 Graduada pelo Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, gerlaneg6@gmail.com;

4 Doutora em Farmacologia pelo Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, sarah.rebecadf@gmail.com

e utilizou-se como descritores: Doença de Parkinson; Idoso; Tratamento do Parkinson; Canabinoides; Doença neurodegenerativa. Em consequência da ineficácia a longo prazo e os efeitos adversos dos fármacos popularmente utilizados no tratamento da DP, novas terapias vêm ganhando espaço, entre elas, a o uso de Canabidiol. Os efeitos dos canabinoides são descritos como: cardiovascular, neuroprotetor, antiepilético, anti-inflamatório e imunossupressor, bem como efeitos benéficos na ansiedade, depressão, representando uma melhor qualidade de vida no portador DP. Em uma perspectiva geral, estudos mostraram diversos modelos de DP que comprovam que o canabidiol dispõe de características antiparkinsonianas. Ainda que tenha evidenciado desfechos favoráveis em estudos pré-clínicos e em estudos clínicos, esses desfechos até agora não são capazes de certificar a utilização desse canabinóide em pacientes com Parkinson. Uma amostra maior de análises controladas deve ser realizada com diversos doseamentos para comprovar os resultados existentes.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Idoso; Tratamento do Parkinson; Canabinoides; Doença neurodegenerativa.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo em que há perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra e na área tegumentar ventral, cujos desequilíbrios causam sintomas cardinais motores que vão desde tremor de repouso, rigidez e bradicinesia (Sousa & Macedo, 2019).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum depois da doença de Alzheimer. Afeta aproximadamente 3% da população com mais de 65 anos. Foi descrito pela primeira vez em 1817 por James Parkinson e ele definiu como um movimento de tremor involuntário acompanhado por paralisia e força muscular diminuída (Ferreira, 2023).

Quanto a sua etiologia, se caracterizada por natureza multifatorial, onde a maioria dos casos ocorrem de forma esporádica, outros de forma genética ou ambiental, que podem atuar isoladamente ou em associação com os efeitos do envelhecimento. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 1% da população mundial é diagnosticada com a doença acima de 65 anos, o que corresponde a cerca de 5 milhões de pessoas. Sendo sua prevalência estimada em 100 a 200 casos por 100 mil habitantes, na qual a maioria dos indivíduos acometidos são pessoas idosas (Silva, 2019).

Existem três vertentes para o tratamento da Doença de Parkinson: a reabilitacional na qual age no sustento e completude física e mental além de reduzir os tremores motores; a cirúrgica que através da estimulação elétrica do núcleo subtalâmico, reduz o tremor, a bradicinesia e rigidez, permitindo minimizar, de forma gradativa as doses dos fármacos dopaminérgicos; e a terapia farmacológica que tem o intuito de controlar os sintomas e retardar a evolução integral da doença, por meio da controle dos níveis normais de dopamina, em virtude da morte de neurônios nigroestriatais que oscilam a liberação desse neurotransmissor no corpo estriado (Cunha & Siqueira, 2020).

Como primeira escolha terapêutica da DP, tem-se a administração de precursores da dopamina, como a Levodopa (L-DOPA), que age como precursor da dopamina se transformando em dopamina no cérebro e

aumentando a quantidade, conseqüentemente melhorando os sintomas provocados pela ausência do neurotransmissor (Marques, 2023). Contudo, em decorrência da ineficácia a longo prazo associados aos efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento da DP há uma busca por novas alternativas terapêuticas.

Há muito tempo, as plantas têm sido utilizadas para fins medicinais no tratamento de várias doenças, devido ao seu potencial de cura. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 80% da população dos países em desenvolvimento requerem o uso de plantas medicinais como alternativa de tratamento, cura, prevenção de doenças e cuidados básicos de saúde. Entre os diferentes grupos de plantas medicinais, destaca-se a *Cannabis sativa*, reconhecida por sua vasta capacidade terapêutica (Lima *et al.*, 2019).

Nesse sentido, uso de canabinoides mostra-se bastante promissor no tratamento da DP, cuja substância presente na folha da *Cannabis Sativa* possui uma diversidade de compostos químicos que agem nos receptores canabinoides de células, alterando a liberação de neurotransmissores do cérebro. O corpo humano produz endocanabinoides naturalmente e são ativados no cérebro e ao interagir com os receptores canabinoides alterando a liberação de neurotransmissores, e apresentando efeitos terapêuticos no cardiovascular, como neuroprotetor, antiepilético, anti-inflamatório e imunossupressor, bem como efeitos benéficos na ansiedade e depressão (Marques, 2023). Assim, o objetivo deste estudo é analisar as novas perspectivas de tratamento através do uso do canabidiol para a Doença de Parkinson.

METODOLOGIA

As revisões integrativas são um recurso valioso na tomada de decisões pois conseguem reunir evidências científicas atualizadas demonstram a eficácia e segurança na tomada de decisões na área da saúde, proporcionando um apurado de dados exatos, confiáveis além de permitir criticidade em relação aos pontos positivos, negativos bem como lacunas que podem ser preenchidas. Assim, este estudo trata-se

de uma revisão integrativa, de caráter qualitativo, no qual foi elaborado com base nas instruções contidas no método Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) que faz uso de uma série de verificações listadas que auxiliam no aperfeiçoamento do processo da seleção dos relatos de revisões sistemáticas e metanálises (Liberati *et al.*, 2009).

A elaboração do estudo deu-se a partir da seleção, extração e processamento dos dados no qual foi realizado aos pares, seguida da discussão entre os revisores com o intuito de escolher os trabalhos que melhor se adequavam na ampliação da pesquisa, e quando necessário, um terceiro revisor foi solicitado para deliberação e resolução em casos de discordância.

Os critérios de inclusão adotados para seleção dos materiais foram os artigos originais e metanálises publicados entre os anos 2019 e 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. Para a pesquisa utilizou-se de algumas bases de dados eletrônicas sistematicamente explanadas entre os meses de março a maio de 2023, sendo elas a *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, *National Library of Medicine (PubMed)*, *ScienceDirect* e *Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (BVS)*, utilizando como descritores: *Parkinson's disease*, *elderly*, *Parkinson's treatment*, *cannabinoids*, *Disease neurodegenerative*, adicionados do operador booleano AND. Foram excluídos os estudos que não descreviam suficientemente os dados, como também os que não demonstraram relação com objetivo tema desta revisão, notícias, editoriais, comentários e as duplicatas.

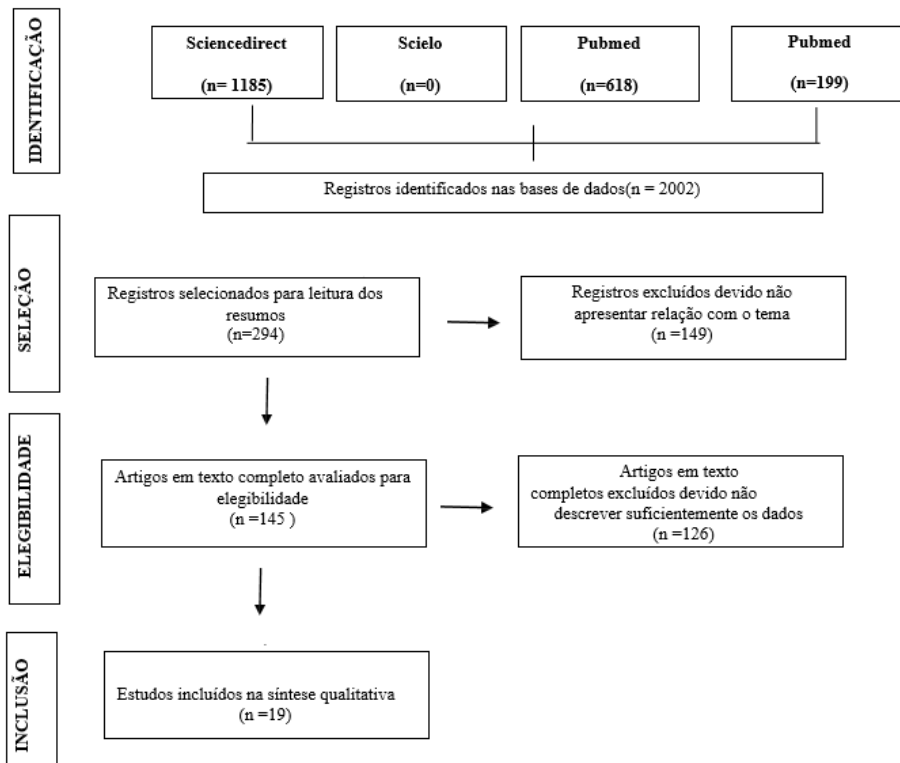
Destaque-se que dentre as bases de dados selecionadas, apenas a *Scielo* não possuía artigos com os descritores, os demais artigos foram avaliados com a finalidade demonstrar as novas perspectivas de tratamento na doença de Parkinson.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao realizar a busca sistematizada nas bases dados com os descritores, foram encontrados 2002 artigos, posteriormente aplicou-se os filtros selecionando o período desejado e tipo de estudo, excluiu-se

1.173, restando 829 artigos dos quais, após analisar os títulos, foram excluídos 535 por não mostrarem relação com o tema ou não conterem dados suficientes descritos. Logo, 294 resumos foram analisados, e após essa etapa, 145 estudos foram selecionados na íntegra. Por fim, após leitura cuidadosa e criteriosa, 15 artigos foram escolhidos e inseridos nesta revisão, de acordo com os critérios de elegibilidade, conforme demonstrado no fluxograma (figura 1)

Figura 1- Fluxograma demonstrando o processo de seleção de artigos nas bases de dados utilizadas.



Fonte: Autores, 2023.

3.1 DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson é uma doença crônica degenerativa dos neurônios dopaminérgicos presentes na substância negra do mesencéfalo,

a partir do acúmulo da proteína alfa-sinucleína e da formação dos corpos de Lewy, reduzindo a atividade do neurotransmissor dopamina nos circuitos encefálicos dos núcleos da base, desencadeando distúrbios na função motora (Silva *et al.*, 2021). Essas adições levam gradativamente à perda neuronal na região da substância negra do mesencéfalo, consequentemente à diminuição da liberação de dopamina na região estriatal e presença de sintomas motores específicos da DP (Bridi & Hirth, 2018).

O crescimento dos casos de DP pode estar ligado a deficiências graduais e deterioração dos padrões físicos, contribuindo com o sedentarismo, diminuição da aptidão física e originar em uma subordinação funcional dos enfermos (Marques, 2023).

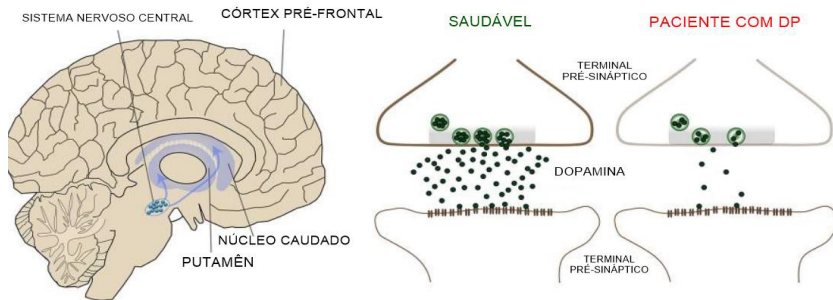
As manifestações clínicas iniciais incluem declínio motor, com aparecimento de tremor em repouso, rigidez muscular, bradicinesia, instabilidade corporal, que ocorre quando a dopamina está em baixa quantidade na região da substância negra do cérebro (Silva *et al.*, 2021).

É possível observar o tremor nos membros quando o paciente está relaxado, com as mãos descansando no colo. Alguns pacientes podem apresentar um tremor reemergente, um tremor postural que se manifesta após uma latência de vários segundos e tem a frequência típica do tremor em repouso da DP. É importante fazer essa distinção, pois pacientes com DP que apresentam esse tipo de tremor podem ser erroneamente diagnosticados como tendo tremor essencial (Cabreira, 2019).

Os pacientes parkinsonianos também podem apresentar manifestações não motoras como alterações no olfato e na fala, disfagia, mudanças cognitivas, depressão, distúrbios do sono, depressão, além disso, os sintomas neuropsiquiátricos, principalmente a demência subcortical e a disfunção cognitiva também são percebidos em fases mais avançadas da doença (Macedo *et al.*, 2023).

Dessa forma, na DP com a perda dos neurônios dopaminérgicos na substância negra (SN), há uma degeneração precedida por uma disfunção que inerva o núcleo caudado e o putâmen, que juntos formam o corpo estriado. De acordo com a figura 2, mostra-se que em nível patológico, há uma degeneração nigroestriatal que leva à depleção e eventual perda do neurotransmissor dopamina nos terminais sinápticos dos neurônios do estriado (Bridi & Hirth, 2018).

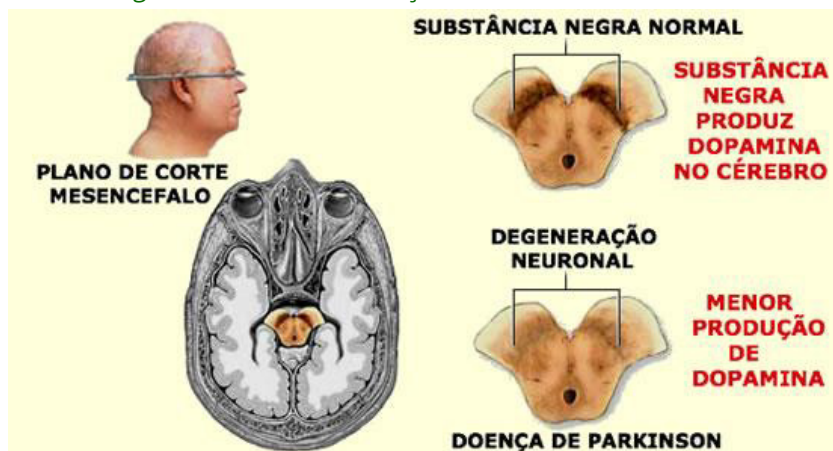
Figura 2. A perda de neurônios dopaminérgicos no SNC com diminuição nos níveis terminais sinápticos do corpo estriado dorsal



Fonte: Adaptado de Bridi & Hirth, 2018

Além da depleção de dopamina, outras alterações neuroquímicas, como diminuição da atividade das mitocôndrias presentes na substância negra resultando na diminuição da síntese de ATP, o que leva acúmulo de elétrons livres e aumento do estresse oxidativo contribuindo também para os sintomas da DP, e outras regiões dos gânglios da base também estão envolvidas. Esse comprometimento pode ser causado pela associação de toxinas ambientais ao risco da Doença de Parkinson (Patricio *et al.*, 2020).

Figura 3 – Corte transversal do crânio mostrando a perda de células pigmentadas da substância negra e outro sem a doença.



Fonte: Isabella Rocha, 2021

É a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente na população idosa, acometendo cerca de 2% dos idosos acima de 65 anos de idade e 4% dos acima dos 85 anos, além disso, o perfil epidemiológico dos pacientes brasileiros, demonstra que uma prevalência no gênero masculino com idade entre 60 a 69 anos, contudo, a mortalidade é mais expressiva no sexo feminino, com causas até então desconhecidas (Pereira, 2022).

A patogenia principal é a morte de neurônios dopaminérgicos por meio de uma neuroinflamação, sendo encontrados elevados níveis de células microgliais nas regiões afetadas. O dano neuronal do trato nigrostriatal pode relacionar-se ao estresse oxidativo, à redução da degradação de proteínas e à disfunção mitocondrial. A neurodegeneração notada na DP é provavelmente devida à morte celular programada, consequências do estresse oxidativo. despigmentação, perda neuronal e gliose na substância negra e no locus coeruleus da ponte são alterações típicas achadas no encéfalo de pacientes com DP (Lima, 2022).

Infelizmente, o diagnóstico é complexo, baseado no quadro clínico do paciente sem a possibilidade da realização de exames específicos, o que muitas vezes resulta em um diagnóstico tardio. Atualmente não existem tratamentos conhecidos para curar os pacientes. O objetivo de todos os medicamentos, cirurgias e terapias é retardar a progressão da doença, diminuir seus efeitos e ajudar a melhorar a qualidade de vida do paciente (Silva *et al.*, 2021).

3.2 TRATAMENTO CONVENCIONAL

O tratamento da DP é baseado no estágio da doença. De modo geral, na fase inicial, os sintomas são leves e evidentes, mas ainda não causam incômodo ao paciente, não havendo necessidade do uso de medicamentos sintomáticos. Os medicamentos sintomáticos devem ser usados com cautela, pois podem causar efeitos colaterais. Portanto, o uso deve ser adiado até que os sintomas se tornem mais pronunciados e comecem a causar desconforto no dia a dia do paciente (Silva *et al.*, 2021).

O tratamento de primeira escolha ainda continua sendo a Levodopa, um precursor da dopamina, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e regular a quantidade de do neurotransmissor. É comercializada em associação com inibidores da dopa descarboxilase periférica, com intuito de impedir a transformação precoce da levodopa em dopamina na corrente sanguínea (Marques, 2023). Assim, a terapia medicamentosa da doença consiste em controlar os sintomas, restaurando os níveis normais de dopamina afetados pela degeneração dos neurônios nigroestriatais responsáveis pela liberação desse neurotransmissor no corpo estriado (Marques, 2023).

A principal formulação de Levodopa é vinculada à Benserazida, mais conhecida pelo nome comercial Prolopa®, disponível em comprimidos nas dosagens de 25mg/100mg e 50mg/200mg, respectivamente. Como introdução à terapia, é recomendada a dose de 62,5mg, de três a quatro vezes ao dia, aumentando gradualmente até atingir uma dosagem ideal de 300mg a 600mg de Levodopa + 75mg a 150mg de Benserazida, divididos em três ou mais doses diárias (Silva *et al.*, 2021).

Além da Levodopa, outros tratamentos também estão disponíveis: os inibidores de Monoamina Oxidase (MAO-B), que agem bloqueando a ação da dopa descarboxilase, impedindo a degradação da dopamina e resultando em uma manutenção maior da mesma; agonistas de dopamina, que potencializam sua ação a partir da ligação a receptores e anticolinérgicos, que bloqueiam os tremores por meio do relaxamento de músculos (Diniz, 2020).

Nenhum dos medicamentos usados para tratar o Parkinson afeta a progressão da doença, agem neutralizando a deficiência de dopamina nos gânglios da base ou bloqueando os receptores muscarínicos (Hellwing, 2022).

Diante disso, estudos experimentais estabeleceram a hipótese de que esses distúrbios do movimento ocorrem devido à deficiência de endocanabinoides, e portanto a administração de canabinoides exógenos pode beneficiar os pacientes no sentido de promover o controle dos sintomas indesejáveis (Brito *et al.*, 2022).

3.3 NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

Muitas terapias alternativas estão sendo investigadas para tratar sintomas associados a diversas patologias crônicas comuns no envelhecimento, com características patológicas, entre as quais doenças neurodegenerativas, hipertensão e diabetes são bastante comuns. Neste contexto, o uso de canabinóides é uma das principais plantas de investigação no tratamento da DP, causada por condições patológicas comuns no envelhecimento, e o seu tratamento pode alterar a qualidade de vida dos idosos em termos de sintomas e possíveis efeitos.

A Doença de Parkinson não tem cura mas pode ser tratada com terapias alternativas, nesse sentido, alguns estudos mostram que os canabinóides possuem alto poder farmacológico no tratamento de diversas doenças. A DP não possui um tratamento efetivo para todos os pacientes, uma vez que, possuem efeitos adversos ao longo do tempo e perdem a eficácia. A cannabis atua através do sistema endocanabinoide, com receptores distribuídos por vários locais que afetam a doença, principalmente os gânglios da base, demonstrando o seu possível potencial terapêutico. O sistema endocanabinoide consiste em receptores e neurotransmissores que regulam as vias sinápticas no sistema nervoso. Essa modulação ocorre nos gânglios da base e pode tratar condições relacionadas ao movimento, disfunção inflamatória, neurodegenerativa e DP (Marques, 2023; Ferreira *et al.*, 2023).

Embora os receptores endocanabinóides não façam parte do sistema dopaminérgico, a sua disponibilidade no cerebelo e nos gânglios da base permite-lhes atuar nos neurônios nigroestriatais, modulando a entrada de GABA e glutamato para estes neurônios. Seu efeito neuroprotetor reduz o dano oxidativo que leva à degeneração neuronal e elimina a excitotoxicidade e a ativação glial (Ferreira *et al.*, 2023).

Os compostos que se destacam nos estudos farmacológicos são o delta-9- tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD). O primeiro componente é responsável por efeitos psicoativos, enquanto o segundo componente não é psicoativo. Essas substâncias encontradas são nas

glândulas, órgãos secretores, flores e folhas da planta cannabis (Trassi, 2022).

No que se refere à fisiologia, o canabidiol atua em dois tipos de receptores, os chamados CB1 (receptores canabinóides tipo 1), que são encontrados principalmente no córtex cerebral, hipocampo, cerebelo ventromedial, hipotálamo e amígdala do sistema nervoso central, atuando em neurônios pré-sinápticos gabaérgicos e glutamatérgicos, geralmente achado em regiões relacionadas com a motricidade, funções cognitivas e CB2 (receptor canabinóide tipo 2) são detectados em células envolvidas no sistema imunológico, sistema linfático, sistema nervoso central e microglia na área pós-sináptica, e são conectados por meio de dois ligantes endógenos: o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e anandamida (N-araquidonoil etanolamina). Esses receptores ativam o sistema endocanabinóide e liberam neurotransmissores que funcionam em todo o organismo sendo responsável pela regulação de processos fisiológicos, exercendo efeitos anti-inflamatórios, imunológico, plasticidade sináptica, dor, comportamento psicomotor, regulação do estresse e nociceptores (Marinho & Silva-Neto, 2023).

Assim, apesar do potencial farmacológico apresentado pelo CBD ainda não está totalmente esclarecido o local exato de ação, acredita-se que pode agir de diferentes formas, como agonista parcial ou antagonista dos receptores CB1 e CB2, interferindo na liberação dos neurotransmissores como o ácido gama-aminobutúrico (GABA), a dopamina, a acetilcolina, a serotonina, o glutamato e a noradrenalina. Também é capaz de ativar os receptores vaniloides do tipo 1 (TRPV1) localizados nos terminais pós-sinápticos e é ativado pela anandamida, sendo canais iônicos que integram vários estímulos nociceptivos, no sistema nervoso central (Diniz, 2020).

O CBD não é muito eficaz na recaptura de serotonina, o que significa que pode não ser uma boa opção de tratamento para pacientes com a Doença de Parkinson em estágio avançado, onde mais de 90% dos neurônios dopaminérgicos da região da substância negra estão mortos (Crippa *et al.*, 2018). No entanto, é importante destacar que o CBD possui mecanismos antioxidantes, que aumentam a proteção celular ao reduzir

a produção de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio, diminuindo a nitratação e carbonilação de proteínas e reduzindo a peroxidação de ácidos graxos poli-insaturados (Cassano *et al.*, 2020).

Estudos demonstram que o CBD possui uma série de efeitos que podem ser utilizados no tratamento da DP, sendo estes efeitos anti-inflamatórios, anti-excitotóxicos, antioxidantes, antipsicóticos e sedativos (Santos *et al.*, 2019). Outro estudo demonstrou que pacientes apresentaram diminuição das quedas e dores, bem como melhora dos movimentos e do sono (Diniz, 2020). Estes estudos demonstraram o potencial do CBD para o tratamento de Parkinson, contudo, apesar de promissores, resultados conclusivos não foram obtidos, pois ainda resta saber algumas características da ação destes canabinóides no corpo humano.

As propriedades anti-inflamatórias do CBD também podem ser descritas através da inibição da isoforma induzível do óxido nítrico-sintase sendo essa estrutura responsável pelo estresse oxidativo quando se encontra em excesso. Além disso, tanto o CBD quanto o Δ -THC apresentam propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, e atuam inibindo a excitotoxicidade mediada por NMDA (Nmetil-D-aspartato) em situações de doenças neurodegenerativa, como a DP (Diniz, 2020).

Apesar das ações pré-sinápticas nos receptores CB1 resultarem em uma inibição ou liberação de neurotransmissores excitatórios ou inibitórios no sistema nervoso central e periférico, estudos *in vivo* revelaram que os agonistas de CB1 podem provocar a liberação de dopamina no núcleo accumbens, que é a estrutura central do corpo estriado ventral. No entanto, as ações dos receptores de canabinóides dependem da dose administrada, tanto de fitocanabinóides como da quantidade de endocanabinóides liberados (Buhman *et al.*, 2019).

Em um ensaio clínico pôde-se observar que a administração de 300 mg/dia de canabidiol mostrou uma considerável mudança na mobilidade e do bem-estar emocional, observadas por meio de uma série de perguntas que julgam a funcionalidade e o bem-estar em pacientes com DP, sugerindo que uma das possíveis explicações para essa melhora seja os efeitos antidepressivos, ansiolíticos e sedativos do composto, resultando em uma melhor qualidade de vida (Marques, 2023).

Realizou-se um teste duplo-cego com a administração de 300 mg de CBD em um grupo de 24 pacientes com DP que apresentavam ansiedade e tremor, resultando em redução nos níveis. Contudo, as informações obtidas não devem ser generalizadas, devido ao pequeno tamanho da amostra selecionada (De Faria, 2018).

No entanto, há uma boa probabilidade de o CBD se tornar um medicamento relevante na DP, dada a sua boa tolerabilidade em humanos. Sendo assim, são necessários mais ensaios duplo-cegos em pacientes com DP versus placebo para demonstrar o potencial do medicamento para prevenir a progressão da DP e melhorar os sintomas. É importante mencionar também que não há um número relevante de estudos sobre agentes não dopaminérgicos em relação às deficiências motoras, bem como aos processos neurocognitivos ligados da demência à psicose (Silva *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude das poucas alternativas de tratamento medicamentoso atualmente disponíveis para a doença de Parkinson, é fundamental encontrar novas alternativas. Evidências relatadas sugerem que o CBD pode tornar-se uma nova alternativa de tratamento para pacientes com distúrbios neurológicos e servir como um medicamento multialvo, tendo em vista que a administração do canabidiol no tratamento da doença de Parkinson apresenta efeitos positivos devido às suas propriedades antioxidante e anti-inflamatório, uma vez que estes processos são importantes na patogênese da DP. Assim, ainda que tenha evidenciado desfechos favoráveis em estudos pré-clínicos e em estudos clínico, esses resultados até agora não são capazes de certificar a utilização do canabinóide em pacientes com Parkinson, permanecem incógnitas sobre dosagens e mecanismos de ação. Uma amostra maior de análises controladas deve ser realizada com diversos doseamentos para comprovar sua eficácia em doenças neurodegenerativas e potencial do CBD em alterar mudanças cerebrais tanto funcionais como estruturais.

Espera-se que com o avanço do conhecimento da fisiopatologia da DP, identificar novos alvos terapêuticos com o intuito de não apenas controlar sintomas, mas prevenir o desenvolvimento e/ou progressão do processo neurodegenerativo.

REFERÊNCIAS

BRIDI, J. C.; HIRTH, F. Mechanisms of α -Synuclein Induced Synaptopathy in Parkinson's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, 19 fev. 2018.

BRITO, A. S., LIMA, A. N., & SANTOS, J. S. (2022). O uso de maconha no tratamento da Síndrome de Parkinson. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, 2022.

BUHMANN, C.; MAINKA, T.; EBERSBACH, G.; GANDOR, F. Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. **Journal Of Neural Transmission**. v. 126, n. 7, p. 913-924, 27 maio 2019.

CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson; Revisão clínica e atualização. *Acta Médica Portuguesa*, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.

CASSANO, T.; VILLANI, R.; PACE, L.; CARBONE, A. ;BUKKE, V. N.; ORKISZ, S.; AVOLIO, C.; SERVIDDIO, G. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 6 mar. 2020.

CRIPPA, J. A.; GUIMARÃES, F. S.; CAMPOS, A. C.; ZUARDI, A. W. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): toward ane-wage. **Frontiers In Immunology**. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 21 set. 2018.

CUNHA, J. M., & de SIQUEIRA, E. C. O papel da neurocirurgia na doença de Parkinson. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 1, p. 66-75, 3 fev. 2020.

DE FARIAS, S. M. **Efeitos da administração aguda do Canabidiol na ansiedade e nos tremores induzidos pelo teste de simulação de falar em público em pacientes com doença de Parkinson.** 2018. 85f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. Disponível: em <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17148/tde-25072019-143912/publico/Stephanie.pdf>>. Acesso em 05 de nov de 2023.

DINIZ J.P. S.; SOUZA V.A. O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE PARKINSON. **Revista Saúde em Foco.** 3 ed. Porto Alegre, 2020.

FERREIRA, J. S et al. Uso medicinal da Cannabis sativa no tratamento da Doença de Parkinson. **Brazilian Journal of Health Review.** Curitiba. v. 6, n.4, p. 16280-16307, 3 ago. 2023.

HELLWIG, A. D. B. O ESTRESSE OXIDATIVO NA DOENÇA DE PARKINSON. **Revista Brasileira de Biomedicina,** v. 2, n. 2, 2022.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta- Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. **PLOS MEDICINE,** v. 6, n. 7, p. e1000100–e1000100, 21 jul. 2009.

LIMA, C. et al. Ethnodirigid study of Medicinal plants used by the population assisted by the “Programa de Saúde da Família” (Family Health Program) in Marechal Deodoro - AL, Brazil. **Brazilian Journal of Biology,** v. 80, n. 2, p. 410–423, 1 jun. 2020.

LIMA, P. B. et al. Uso de Canabidiol como tratamento para a Doença de Parkinson. **Brazilian Journal of Health Review,** v. 5, n. 5, p. 19114–19122, 20 set. 2022.

MACEDO, A. R 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.

MARINHO, A. M. DA N.; SILVA-NETO, R. W. G. DA. Efeitos anti-inflamatórios dos canabinoides. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 6, 2023.

MARQUES, J.C.S.; DANTAS, L.A. SOUSA, L. T. Eficácia do canabidiol (Cannabis sativa L.) no tratamento da doença de Parkinson. **Brazilian Journal of Science**, 2(1), 98-107, 2023.

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.

PEREIRA, A. B.C. N. G.; CONCEIÇÃO, . N. S.. Análise Epidemiológica de pacientes com doença de Parkinson nos últimos 5 anos nas regiões brasileiras. **Revista de Saúde**, v. 13, n. 1, p. 61–66, 16 mar. 2022.

SANTOS R., G., 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**, v. 98, n. 1, p. 46–51, 24 abr. 2019.

SILVA, A. B. G et al. Doença de Parkinson: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 47677–47698, 7 jun. 2021.

SILVA, T.P.; CARVALHO, C. R. A Doença de Parkinson: o tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e dos idosos. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 27, n. 2, p. 331–344, 1 jan. 2019.

SOUSA, N.M.F.; MACEDO, R.C. Relationship between cognitive performance and mobility in patients with Parkinson's disease: A cross-sectional study. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 13, n. 4, p. 403–409, 1 dez. 2019.

TRASSI, A. G.; CASTRO, J. APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DO CANABIDIOL NA DOENÇA DE PARKINSON. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 13, n. edespmulti, 2022.