



UNIVERSIDADE TIRADENTES
CAMPUS ARACAJU
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LARISSA IANY MELO SANTOS
THAYNAR ANDRADE DOS PASSOS

**CONSEQUÊNCIAS DO USO TERAPÊUTICO DE *Cannabis sativa* EM
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

ARACAJU, SE

2022

LARISSA IANY MELO SANTOS
THAYNAR ANDRADE DOS PASSOS

**CONSEQUÊNCIAS DO USO TERAPÊUTICO DE *Cannabis sativa* EM
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação em Farmácia, como requisito
parcial e obrigatório para obtenção do grau
de Bacharelado em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo da Silva Nery

ARACAJU, SE

2022

LARISSA IANY MELO SANTOS
THAYNAR ANDRADE DOS PASSOS

**CONSEQUÊNCIAS DO USO TERAPÊUTICO DE *Cannabis sativa* EM
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação em Farmácia, como requisito
parcial e obrigatório para obtenção do grau
de Bacharelado em Farmácia.

Aprovado em: __/__/__

Prof. Dr. Marcelo da Silva Nery
Universidade Tiradentes - Orientador

Prof. Dr. Thiago Rodrigues Bjerk
Universidade Tiradentes

Profa. Dra. Vanessa Rodrigues Guedes
Universidade Tiradentes

ARACAJU, SE
2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho
ao meu avô (*in memoria*) e a minha mãe, pois sem
eles nada disso seria possível.

Larissa Iany Melo Santos

Dedico esse trabalho
a Deus e à minha família, pessoas que foram essenciais
para que eu conseguisse concluir com êxito.

Thaynar Andrade dos Passos

AGRADECIMENTOS

A gratidão é o sentimento mais nobre que existe e nós não poderíamos finalizar sem agradecer àqueles que fizeram essa jornada ainda melhor.

Agradecemos ao nosso orientador Dr. Marcelo Nery pelos ensinamentos e aprendizados diários, por nos encorajar a ir além dos nossos limites e por ser uma das nossas inspirações de profissional e ser humano.

Aos membros da nossa banca avaliadora, Dr. Thiago Rodrigues Bjerk e Dra. Vanessa Rodrigues Guedes, pela disponibilidade em participar desse trabalho e por serem exemplos de profissionais, pelos quais sentimos muita admiração e gratidão.

Aos nossos admiráveis mestres do curso de Farmácia por todo apoio, carinho e incentivo diário. Muitas foram as vezes em que vocês nos fizeram enxergar que estávamos no caminho correto e nos deram forças para continuar seguindo.

Aos nossos colegas de turma, pela parceria e por fazerem essa trajetória acadêmica mais leve e feliz.

Larissa Iany Melo Santos

Thaynar Andrade dos Passos

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pela força e coragem durante toda a minha trajetória, mas em especial ao meu avô (*in memoria*) e a minha mãe, pois sem eles nada disso seria possível. Agradeço por sempre estarem ao meu lado me apoiando, dedicando o tempo de cada um para me motivar e me dar forças, quando eu não estava bem. Obrigado por tudo, por serem minhas maiores motivações, amo vocês! “Que me falte tudo, menos Deus”.

Larissa Iany Melo Santos

Agradeço à Deus e à minha família, em especial a minha mãe que sempre me deu forças e nunca deixou desistir, essa vitória é nossa! Te amo!

Thaynar Andrade dos Passos

“Por isso não tema, pois estou com você;

não tenha medo, pois sou o seu Deus.

Eu o fortalecerei e o ajudarei;

eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa.”

Isaías 41:10

CONSEQUÊNCIAS DO USO TERAPÊUTICO DE *Cannabis sativa* EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Larissa Iany Melo Santos¹

Thaynar Andrade dos Passos²

Marcelo da Silva Nery³

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma das principais afecções neurológicas que acometem indivíduos idosos em todo o mundo, por se tratar de uma doença de caráter degenerativo ao longo dos anos muitas estão sendo as estratégias terapêuticas utilizadas, dentre elas, o canabidiol (CBD) devido aos seus múltiplos alvos de potenciais de ação no Sistema Nervoso Central. Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar a eficácia do CBD nos aspectos cognitivo e psicomotor de pacientes com DP. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scielo* e *LILACS*. No total, nove estudos foram incluídos na revisão, sendo eles dos tipos ensaio clínico randomizado e ensaio controlado não randomizado, publicados nas línguas inglesa ou portuguesa, entre os anos de 2018 a 2022. Além do CBD, os pacientes receberam cuidados habituais e fizeram uso de outros fármacos como terapia medicamentosa. Os estudos aqui incluídos trazem a atuação do CBD no tecido cerebral como possível precursor da melhora do quadro clínico da DP, admitindo a segurança do paciente e efeitos adversos do tratamento. Embora alguns estudos ainda não estejam concretos, algumas análises computadorizadas em simuladores demonstraram o potencial do CBD e a segurança da droga tornando-o um importante candidato ao tratamento da DP pelos seus efeitos neuroprotetores, ansiolíticos e antipsicóticos. Sugere-se a realização de mais estudos envolvendo o CBD para elucidação do seu potencial papel frente as alterações cognitivas e psicomotoras da DP.

Palavras-Chaves: Parkinson; Canabidiol; Cognição; Discinesia.

CONSEQUENCES OF THE THERAPEUTIC USE OF *Cannabis sativa* IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

Larissa Iany Melo Santos¹

Thaynar Andrade dos Passos²

Marcelo da Silva Nery³

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is one of the main neurological disorders that affect elderly individuals worldwide, as it is a degenerative disease over the years many therapeutic strategies have been used, among them cannabidiol (CBD) due to its multiple targets of action potentials in the Central Nervous System. This systematic review aims to evaluate the effectiveness of CBD in the cognitive and psychomotor aspects of patients with PD. A bibliographic search was carried out in PubMed, ScienceDirect, Scielo and LILACS databases. In total, nine studies were included in the review, being randomized clinical trials and non-randomized controlled trials, published in English or Portuguese, between the years 2018 to 2022. In addition to CBD, patients received usual care and used of other drugs as drug therapy. The studies included here bring the performance of CBD in brain tissue as a possible precursor to the improvement of the clinical picture of PD, admitting patient safety and adverse effects of the treatment. Although some studies are not yet concrete, some computer analyzes in simulators have demonstrated the potential of CBD and the safety of the drug, making it an important candidate for the treatment of PD due to its neuroprotective, anxiolytic and antipsychotic effects. It is suggested to carry out further studies involving CBD to elucidate its potential role in the face of cognitive and psychomotor changes in PD.

Keywords: Parkinson's; Cannabidiol; Cognition; Dyskinesia.

LISTA DE ABREVIATURAS

6-OHDA - 6-hidroxidopamina
CB1 - Receptor Canabinóide 1
CB2 - Receptor canabinóide 2
CBD - Canabidiol
DP - Doença de Parkinson
GPCRS - Receptores Acoplados À Proteína G
IL-6 - Interleucina-6 (IL-6)
MPP + (1-metil-4-fenilpiridina)
SCFAS - Ácidos Graxos de Cadeia Curta
SH-SY5Y (células de neuroblastoma humano)
SNA - Sistema Nervoso Autônomo
SNC - Sistema Nervoso Central
SNE - Sistema Nervoso Entérico
TH - Tirosina Hidroxilase (TH)
THC - Δ 9-tetrahydrocanabidiol
TRPV-1 - Receptor Vanilóide
 α SYN - α -sinucleína

SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Metodologia.....	11
3. Resultados.....	12
4. Discussão.....	18
5. Considerações Finais.....	20
Referências Bibliográficas.....	21

1. INTRODUÇÃO

A DP é uma doença neurodegenerativas caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos, que produzem o neurotransmissor dopamina em uma região cerebral denominada substância negra (ANSARI *et al.*, 2021). Ainda pode-se observar o aparecimento dos corpúsculos de Lewy, inclusões intracelulares que aparecem nos neurônios dopaminérgicos, muito relacionado com uma proteína chamada de α -sinucleína. Em neurônios dopaminérgicos afetados pela DP, a α -sinucleína mutante pode sensibilizar o neurônio para o estresse oxidativo e toxinas mitocondriais (PERFEITO *et al.*, 2012).

De caráter etiológico multifatorial, por se tratar de uma doença de acometimento ao Sistema Nervoso Central (SNC) a doença possui características clinicadas diversas dentre elas, as alterações cognitivas e psicomotoras. Dessa maneira, ao longo dos anos muitos tem sido os esforços para encontrar uma terapia medicamentosa eficaz mediante as apresentações clinicadas da doença (ANSARI *et al.*, 2021).

O tratamento farmacológico para pacientes com DP ocorre basicamente com administração de precursores da dopamina como a levodopa (L-DOPA). Entretanto, estas medicações, em uma proporção significativa dos pacientes, diminuem seu efeito terapêutico com o passar do tempo, produzindo reações adversas graves como a discinesia tardia (movimentos involuntários) (SANTOS *et al.* 2019) No aprimoramento da busca mediante diversas pesquisas clinicadas, a literatura trás o fitocanabinóide canabidiol (CBD), um fármaco derivado da planta *Cannabis sativa* (HOLDEN, *et al.*, 2022; PATRICIO, *et al.*, 2022).

A cannabis tem sido usada em todo o mundo há séculos e sua utilização para fins medicinas tem sido consistente (HOLDEN, *et al.*, 2022; PATRICIO, *et al.*, 2022). Pesquisas recentes sugerem que o CBD poderia ser eficaz no tratamento de da DP, principalmente por suas características neuroprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais, antissépticas e analgésicas. Logo, o CDB é considerado como possível candidato a terapêutica na regeneração dos neurônios dopaminérgicos (LI *et al.*, 2021; SANTOS *et al.* 2019).

Atualmente, o CBD, vem sendo um dos principais fármacos em teste na população com DP. Todavia, ainda não são totalmente esclarecidos os mecanismos

de ação mediante a DP bem como os riscos e benefícios do seu uso terapêutico. O estudo de Dash e colaboradores (2020) evidenciaram o CBD em estudos pré-clínicos e clínicos de doenças do SNC, pode levar à possíveis implicações terapêuticas.

Levando em consideração as características mencionadas e a necessidade de esclarecer a lacunas existentes na literatura mediante o uso do CBD, esta pesquisa tem como objetivo geral realizar uma revisão sistemática de literatura com o intuito de avaliar a eficácia do CBD para redução das alterações cognitivas e psicomotoras na DP, compreendendo o modelo de tratamento, mecanismo de ação, eventos adversos e segurança do CBD.

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática norteada pelas seguintes etapas: identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos (seleção da amostra); definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; avaliação dos trabalhos incluídos na revisão; análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

A revisão foi guiada a partir da questão norteadora: “Os pacientes com DP tratados com CBD apresentam desfechos clínicos mais favoráveis que os demais?”. Na elaboração da pergunta e na busca de evidências utilizou-se a estratégia PICO, uma sigla que possui o seguinte significado: “P” de paciente ou população; “I” de intervenção ou indicador; “C” de comparação ou controle; e “O” de *outcome* (comparação/controle). No presente estudo a estratégia PICO foi representada por: População - Pacientes com DP; Intervenção - CBD; Comparação - Tratamento padrão; Desfecho - aumento da regeneração dos neurônios dopaminérgicos.

Quanto à etapa de estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos (amostragem), buscaram-se publicações científicas indexadas nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Scientific Electronic Library Online (SciELO); US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e ScienceDirect, por meio de acesso on-line. Foram utilizados os descritores: “Parkinson”, “Canabidiol”, “Cognição”, “Discinesia”, “Parkinson's”, “Cannabidiol”, “Cognition”, “Dyskinesia”.

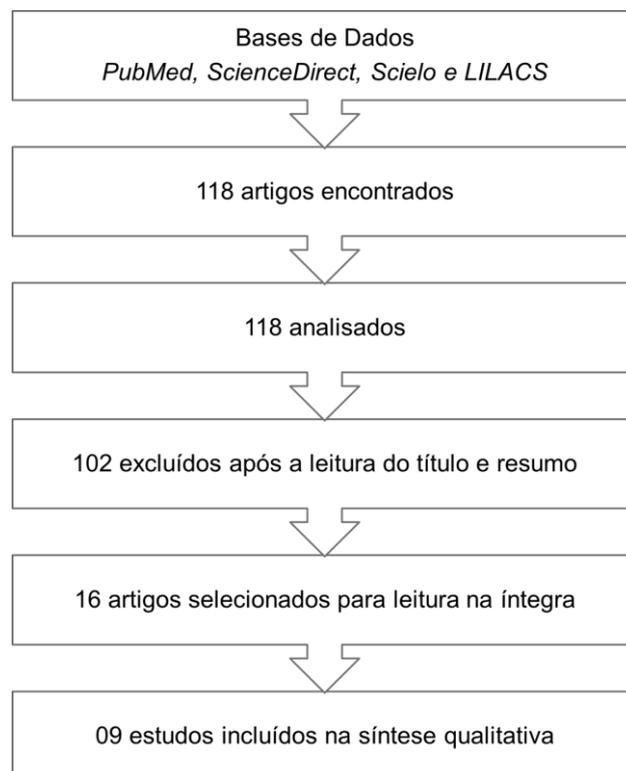
Como critérios de inclusão consideraram-se: período de publicação de 2018 a julho de 2022; estudos do tipo ensaios clínicos randomizados, ensaios controlados não randomizados; artigos envolvendo a população diagnosticada com DP em uso ou não de fármacos e artigos que apresentam o CBD como tratamento. Foram excluídos estudos que incluíram pacientes com outras comorbidades mediante o risco de eventos adversos indesejáveis que pudessem interferir no resultado do trabalho, em virtude dos diversos esquemas medicamentosos utilizados.

Após a realização das buscas, todos os estudos foram revisados de forma independente por dois revisores (L.I.M.S; T.A.P.) e as discordâncias foram resolvidas por consenso. Os dados foram extraídos mediante o uso de formulário padronizado onde foi extraído o desenho do estudo com ano, país de publicação, objetivo do trabalho, esquema de intervenção, metodologia e resultados.

3. RESULTADOS

Na presente revisão sistemática foram encontrados 118 artigos nas bases de dados. Após a leitura de títulos, resumos foram selecionados 16 artigos para leitura na íntegra. Ao finalizar a leitura integral dos ensaios foram incluídos 09 estudos. Os mecanismos de extração dos estudos aqui incluídos estão representados na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma dos artigos incluídos.



Os artigos incluídos nesta revisão foram realizados em diferentes países sendo eles, Estados Unidos da América (EUA) (2), Itália (1), Espanha (1), China (2), Portugal (1) e México (2). As pesquisas foram realizadas em locais. Os estudos selecionados foram todos do tipo ensaio clínico do tipo randomizado e não randomizado. Os estudos incluídos fizeram uso de todas as normas éticas dos países de origem. Os estudos utilizaram animais em sua maioria ratos da raça Wistar. Os pacientes incluídos no grupo CBD possuíam características clínicas de origem cognitiva e psicomotoras. Além do CBD, os pacientes receberam cuidados habituais de acordo com as recomendações médicas. As características dos estudos estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1: Características dos estudos incluídos.

Autor (a)	Local	Tipo	Amostra /idade	Objetivos	Resultados
LEEHEY, <i>et al.</i> , 2020	Colorado/ EUA	Observacional	Média de 68 anos	Investigar a segurança e tolerabilidade de uma gama de doses de canabidiol (CBD) e seu efeito sobre os sintomas comuns do parkinsonismo.	Foram avaliados 13 participantes humanos com idade média de 68 anos diagnosticados com DP, relataram efeitos adversos importantes como diarreia (85%), sonolência (69%), fadiga (61%) e entre outros eventos. A dosagem de medicação era tratada entre 25-20 mg/kg/dia.

GIULIANO, <i>et al.</i> , 2021	Pavia/IT	Observacional	Ratos machos Sprague-Dawley	Avaliar os efeitos do tratamento crônico com CBD em processos neurodegenerativos, neuroinflamatórios e déficits motores em um modelo tóxico clássico de doença de Parkinson.	Os animais tratados com CBD apresentaram redução significativa da degeneração terminal estriatal e perda de corpo celular no SNC em comparação com o grupo controle. O CBD melhorou os déficits motores induzidos pelo 6-OHDA. Em outra análise da atividade motora basal, os animais apresentaram uma redução (cerca de 50%) no desempenho motor.
Autor (a)	Local	Tipo	Amostragem	Objetivos	Resultados
BURGAZ, <i>et al.</i> , 2021	Madrid/ES	Observacional	Camundongos machos C57BL/6	Investigar o efeito neuroprotetor do VCE-004.8 (EHP-101) em camundongos lesionados com 6-OHDA usando uma administração oral.	A avaliação de um derivado 3-hidroxiquinona do CBD, VCE-004.8, que, comparado aos outros derivados fitocannabinoides investigados na DP, tem a particularidade de ser também ativo como agonista do receptor CB2 além de sua atividade no receptor PPAR- γ . Nossos dados in vitro confirmaram os achados in vivo de que os receptores PPAR- γ têm um papel importante nos efeitos do VCE-004.8 no modelo 6-OHDA
					O tratamento com canabidiol regula positivamente o nível de expressão de

KANG, <i>et al.</i> , 2021	Kunming/ CN	Observacional	Linhagem de células de neuroblastoma humano SH-SY5Y.	Investigar o efeito do canabidiol na disfunção mitocondrial das células neurais induzidas por MMP (SH-SY5Y).	SIRT1, o bloqueio da autofagia e o knockdown da SIRT1 atenuou o efeito de alívio do canabidiol sobre a disfunção mitocondrial induzida por MPP+. O tratamento com canabidiol aumentou significativamente os níveis de expressão de Parkin e DJ-1, em comparação com MPP+.
RAICH, <i>et al.</i> , 2021	Barcelona/ES	Comparativo	Células embrionárias humanas do rim HEK-293 T	Avaliar as propriedades farmacológicas derivadas da ação do ácido $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinólico ($\Delta 9$ -THCA) e $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinarina ($\Delta 9$ -THCV) sobre CB 1 R, CB 2 R e CB 1-CB 2 Hets usando tecnologias inovadoras de ligação ao receptor e estudos de vias de sinalização direta de células inteiras.	Os resultados relacionados ao acoplamento Gi mostraram que apenas $\Delta 9$ -THC em CB 1 Rs e apenas $\Delta 9$ -THCA em CB 2 Rs foram capazes de diminuir os níveis de cAMP induzidos por forskolina. Nossos resultados de ensaios de cAMP em células que expressam o CB 1 R concordam com os dados para $\Delta 9$ -THC relatados em outros lugares.

ZHAO, <i>et al.</i> , 2022	Harbin/ CN	Observacional	Camundongos transgênicos C57BL/6 e α Syn A53T	Avaliar o efeito terapêutico do CBD na DP, ilustrar os mecanismos potenciais de variação metabólica envolvidos na etiologia ou patologia da DP e explorar uma possível nova maneira de tratar a DP através do eixo-intestino-cérebro.	O estudo dividiu os animais (roedores) em 3 grupos, no teste de natação contínua o grupo D apresentou uma pontuação mais alta, indicando uma melhora dos sintomas dos camundongos. Nas análises feitas com relação às vias metabólicas do intestino-cérebro houve downregulation de glutamato e 1-metil histidina juntamente com retorno de N-Acetil-L-glutamato e 3-MH nas fezes do grupo tratado com CBD, que estava envolvido na alteração da biossíntese de arginina e metabolismo da histidina.
Autor (a)	Local	Tipo	Amostra/ Idade	Objetivos	Resultados
HOLDEN, <i>et al.</i> , 2022	Colorado/ EUA	Observacional	1.881 portadores de DP	Investigar a frequência e magnitude dos efeitos sintomáticos relatados com o uso de <i>cannabis</i> na DP e entender melhor os padrões de uso da <i>cannabis</i> entre as	Os entrevistados relataram usar <i>cannabis</i> principalmente para fins medicinais, estes apresentaram melhorias no sono, ansiedade, agitação e dor, apesar de que 10% relataram alguns efeitos adversos como boca seca, tontura, aumento do apetite ou peso, sonolência diurna, apatia, palpitações e etc. Os entrevistados

				<p>peessoas com DP.</p>	<p>também relataram que o uso da <i>cannabis</i> ajudou a diminuir o uso de medicamentos prescritos para DP.</p>
<p>PATRICIO, <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Puebla/ MX</p>	<p>Observacional</p>	<p>Ratos machos Wistar</p>	<p>Avaliar o efeito da injeção intra-palidal de CBD e um antagonista seletivo de GPR55 (CID16020046) na assimetria motora, habilidades motoras finas e expressão de GAD-67 em ratos hemi parkinsonianos.</p>	<p>A administração intra-palidal de CBD realizada no estudo mostrou um efeito mais consistente e benéfico em termos de diminuição do comportamento de giro em ratos hemi parkinsonianos. A injeção intra palidal de CBD e CID16020046 levou à redução da assimetria motora de ratos hemi parkinsonianos e melhora da motricidade fina do membro contralateral, em contraste com os resultados obtidos para o grupo 6-OHDA + DMSO.</p>
<p>Autor (a)</p>	<p>Local</p>	<p>Tipo</p>	<p>Amostra/ Idade</p>	<p>Objetivos</p>	<p>Resultados</p>
<p>DÁVILA, <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Puebla/ MX</p>	<p>Observacional</p>	<p>Ratos Wistar machos</p>	<p>Abrir caminhos para a compreensão da farmacologia do CBD em nível molecular e ajudar a aproveitar o potencial do uso terapêutico em</p>	<p>Nos complexos GPR55 indicam que os métodos computacionais diferenciam corretamente as alterações estruturais associadas à presença de cada ligante, um antagonista (CBD) e um agonista (ML186). Ou seja, os métodos computacionais utilizados identificaram</p>

				distúrbios neurológicos como a Doença de Parkinson.	alterações conformacionais nos receptores GPR55 associados a receptores ligados a antagonistas (caso do complexo CBD/GPR55) e receptores ligados a agonistas.
--	--	--	--	-----------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4. DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão sugerem que o desdobramento incorreto de α -sinucleína (α Syn) se inicia no intestino e se espalha no mesencéfalo, resultando nos déficits motores como discinesia, rigidez muscular, bradicinesia e marcha prejudicada sendo os principais sinais e sintomas de DP. Além disso, os autores descreveram o CBD como o tratamento que mais demonstrou melhora dos principais sintomas e grande efetividade. Uma das bases fisiológicas que mantêm a comunicação de sinal entre o intestino e o cérebro é o Sistema Nervoso Entérico (SNE) que possui atividades independentes ligadas a DP. Logo, na perspectiva da medicina integrativa, se sugere uma terapia em múltiplos sistemas a fim de contribuir para uma melhor solução para a DP (REFERENCIA).

O estudo de Kang e colaboradores (2021) demonstrou que a regulação da autofagia é essencial, pois o dano desta via promove o acúmulo resultante da (α Syn) mal dobrada e de outros agregados que representam muitas das características de doenças neurodegenerativas comuns. Além disso, a insuficiência das mitocôndrias leva à disfunção mitocondrial que progride a DP resultante de um metabolismo energético disfuncional.

O CBD é um dos maiores constituintes da planta *Cannabis sativa*. Ele é um importante candidato ao tratamento da DP devido aos seus efeitos neuroprotetores, ansiolíticos e antipsicóticos. A maioria dos estudos pré-clínicos encontrados anteriormente usando modelos animais com DP se concentrou em agonistas e antagonistas do receptor canabinoide 1 (CB1) (LEEHEY *et al.*, 2020).

Devido à complexidade da farmacologia dos receptores canabinoides (CB1 e CB2), pesquisas recentes elucidaram que os compostos canabinoides devem entrar

através da bicamada lipídica, isso porque o local de ligação de receptores canabinoides não está disponível para moléculas extracelulares. Nesse estudo destaca-se que para mais estudos sobre o potencial terapêutico do CBD em doenças neurodegenerativas é preciso novas pesquisas acerca da farmacologia complexa dos canabinoides (RAICH *et al.*, 2021).

A indução de autofagia para a proteção de células e disfunção mitocondrial descobriu evidências de que o CBD promoveu uma perda significativa de tirosina hidroxilase (TH), acúmulo da expressão da α -sinucleína e simultaneamente o composto também restaurou os níveis de proteína antioxidante e a proteína de autofagia em células SH-SY5Y (células de neuroblastoma humano) induzidas por MPP+ (1-metil-4-fenilpiridina). Essa indução de MPP+ causa defeito na atividade do complexo de transporte de elétrons mitocondrial e aumento do estresse oxidativo, causando assim morte de neurônios dopaminérgicos (KANG, *et al.*, 2021).

No estudo de Giuliano e colaboradores (2021), animais foram submetidos à indução de um processo neurodegenerativo, acompanhado por uma resposta neuroinflamatória no SNC o CBD atua como agonista do receptor vanilóide TRPV-1, desempenhando um papel essencial na ativação de resposta anti-inflamatória. A ativação mediada por CBD de TRPV das células astrogliais promoveu um aumento significativo nos níveis de CNFT, que é um membro da família de citocinas interleucina-6 (IL-6), em que sua produção aumenta com o nível de lesão cerebral proeminente, ou seja, o CNFT é capaz de aumentar a sobrevivência dos neurônios após lesão e melhorar a cognição e memória.

No estudo de Burgaz *et al.* (2021), alguns dados de testes *in vivo* confirmam os benefícios do CBD quando administrado oralmente. Isso pode estar relacionado com os receptores de áreas lesadas com 6-OHDA e com os receptores CB2 que permanecem intactos com a lesão. No modelo 6-OHDE a reatividade glial é secundária à deterioração neuronal, ou seja, o CBD apresenta capacidade de potencializar a atividade anti-inflamatória devido ao seu sítio de ligação permanecer intacto com lesão neuronal (BURGAZ *et al.*, 2021).

Em outro estudo comparativo feito por simulações em software computadorizados foi testado a atividade do CBD. O CBD foi submetido a simulações imparciais da dinâmica molecular para investigar interação e consequências

conformacionais do CBD em dois receptores acoplados à proteína G (GPCRs) ativados por endocanabinoides, nesse caso, CB1. Os resultados se deram com algumas alterações estruturais associadas à presença de cada ligante, um agonista e outro antagonista (DÁVILLA *et al.*,2022).

O efeito da administração periférica de canabidiol promove um efeito neuroprotetor benéfico em neurônios dopaminérgicos lesados e um efeito anti-inflamatório e anti-cataléptico. Esses resultados demonstraram que a droga reverteu a disfunção motora do parkinsonismo, a perda de neurônios contendo tirosina hidroxilase e a reatividade glial no SNC. O CBD é conhecido por apresentar vários receptores e conseguir ter diversos alvos, tanto no CB1 quanto CB2, portanto, o efeito agonista inverso do GPR55 exercido pelo CBD reduziu o comportamento de giro induzido por anfetaminas em animais levando a melhora da coordenação motora (PATRÍCIO *et al.*,2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível observar que o CBD possui grande eficácia na melhora dos sintomas da DP principalmente da discinesia devido ao seu mecanismo de ação e eventos adversos relatados nos estudos aqui incluídos sendo demonstrado um grande potencial como novo candidato de tratamento. Sugere-se que mais estudos em humanos sejam realizados a fim de melhor elucidar sua eficácia na população com DP o que poderá ser base de legalização do fármaco e alcançar um número maior de pessoas com essa sintomatologia.

REFERÊNCIAS

BURGAZ, S. et al. Neuroprotection with the Cannabidiol Quinone Derivative VCE-004.8 (EHP-101) against 6-Hydroxydopamine in Cell and Murine Models of Parkinson's Disease. **Molecules**, 2021 May 28;26(11):3245.

DASH R, A. M. et al. Emerging potential of cannabidiol in reversing proteinopathies. **Ageing Res Rev**. 2021 Jan;65:101209.

DÁVILLA, E.M. et al. Interacting binding insights and conformational consequences of the differential activity of cannabidiol with two endocannabinoid-activated G-protein-coupled receptors. **Front Pharmacol**. 2022 Aug 9;13:945935.

GIULIANO, C. et al. Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease. **Int J Mol Sci**. 2021 Aug 18;22(16):8920.

HOLDEN, S. K. et al. Higher Risk, Higher Reward? Self-Reported Effects of Real-World Cannabis Use in Parkinson's Disease. **Mov Disord Clin Pract**. 2022 Jan 28;9(3):340-350.

KANG, S. et al. Cannabidiol Induces Autophagy to Protects Neural Cells From Mitochondrial Dysfunction by Upregulating SIRT1 to Inhibits NF- κ B and NOTCH Pathways. **Front Cell Neurosci**. 2021 Mar 30;15:654340.

LATIF, S. et al. Dopamine in Parkinson's disease. **Clin Chim Acta**. 2021 Nov;522:114-126.

LEEHEY, M.A. et al. Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. **Cannabis Cannabinoid Res**. 2020 Dec 15;5(4):326-336.

MUHAMMAD, F. et al. Antioxidative role of Traditional Chinese Medicine in Parkinson's disease. **J Ethnopharmacol**. 2022 Mar 1;285:114821

PATRICIO, F. et al. Intrapallidal injection of cannabidiol or a selective GPR55 antagonist decreases motor asymmetry and improves fine motor skills in hemiparkinsonian rats. **Front Pharmacol**. 2022 Sep 2;13:945836.

PERFEITO, R. Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. **Rev Neurocienc**. 2012; 20 (2):273-284.

SANTOS, R. G. et al. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista De Medicina**, 98 (1), 46-51, 2019 <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i1p46-52>

RAÏCH, I. et al. Similarities and differences upon binding of naturally occurring Δ^9 -tetrahydrocannabinol-derivatives to cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacol Res**. 2021 Dec;174:105970.

ZHAO, J. et al. Effects of Cannabidiol on Parkinson's Disease in a Transgenic Mouse Model by Gut-Brain Metabolic Analysis. **Evid Based Complement Alternat Med**. 2022 Mar 22;2022:1525113.

1 Graduanda em Farmácia pela Universidade Tiradentes – UNIT/SE. e-mail: larissa.yani@souunit.com.br

2 Graduanda em Farmácia pela Universidade Tiradentes – UNIT/SE. e-mail: thaynar.andrade@souunit.com.br

3 Professor da Universidade Tiradentes – UNIT/SE, e-mail: marcelonery.unit@gmail.com