



## ***O Potencial Terapêutico do CBD na Doença de Parkinson: Avanços e Desafios***

Bianca Milhoretto Pampuch<sup>1</sup>, Paulo César Gregório<sup>2</sup>, Caroline Cardozo Gasparin<sup>2</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n12p1382-1407>

Artigo recebido em 13 de Novembro e publicado em 22 de Dezembro de 2025

### ARTIGO DE REVISÃO

#### RESUMO

O canabidiol (CBD) é um composto obtido da planta *Cannabis sativa*, que vem se sobressaindo na literatura científica em função de suas características ansiolíticas, antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Nos dias de hoje, sua capacidade terapêutica tem sido investigada em diversas condições neurológicas, incluindo a Doença de Parkinson (DP), uma doença neurodegenerativa crônica que deteriora progressivamente as funções motoras e não motoras dos pacientes. O objetivo deste trabalho foi examinar os impactos do CBD na DP, levando em conta suas vantagens terapêuticas e possíveis efeitos colaterais. A metodologia consistiu em uma revisão de literatura com seleção de artigos publicados, principalmente, entre 2014 e 2025, nas bases *PubMed* e *SciELO*. Os estudos sugerem que o CBD pode colaborar para a terapêutica da sintomatologia não motora da DP, como distúrbios do sono, psicose e ansiedade, apresentando, em geral, bom perfil de segurança. Entretanto, os impactos sobre os sintomas motores ainda são inconclusivos, e há registros de interações farmacológicas e reações adversas significativas. Também foram ressaltadas as barreiras regulatórias e a premência de padronização na administração do composto. Conclui-se que, embora os dados atuais sejam promissores, a eficácia do CBD na DP ainda não está comprovada, sendo necessárias mais pesquisas clínicas robustas e de longo prazo para validar sua aplicabilidade terapêutica e segurança de uso.

**Palavras-chave:** Canabidiol, Doença de Parkinson, Neuroproteção.

## ***The Therapeutic Potential of CBD In Parkinson's Disease: Advances And Challenges***

### **ABSTRACT**

O canabidiol (CBD) é um composto obtido da planta *Cannabis sativa*, que vem se sobressaindo na literatura científica em função de suas características ansiolíticas, antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Nos dias de hoje, sua capacidade terapêutica tem sido investigada em diversas condições neurológicas, incluindo a Doença de Parkinson (DP), uma doença neurodegenerativa crônica que deteriora progressivamente as funções motoras e não motoras dos pacientes. O objetivo deste trabalho foi examinar os impactos do CBD na DP, levando em conta suas vantagens terapêuticas e possíveis efeitos colaterais. A metodologia consistiu em uma revisão de literatura com seleção de artigos publicados, principalmente, entre 2014 e 2025, nas bases *PubMed* e *SciELO*. Os estudos sugerem que o CBD pode colaborar para a terapêutica da sintomatologia não motora da DP, como distúrbios do sono, psicose e ansiedade, apresentando, em geral, bom perfil de segurança. Entretanto, os impactos sobre os sintomas motores ainda são inconclusivos, e há registros de interações farmacológicas e reações adversas significativas. Também foram ressaltadas as barreiras regulatórias e a premência de padronização na administração do composto. Conclui-se que, embora os dados atuais sejam promissores, a eficácia do CBD na DP ainda não está comprovada, sendo necessárias mais pesquisas clínicas robustas e de longo prazo para validar sua aplicabilidade terapêutica e segurança de uso.

**Keywords:** Cannabidiol, Parkinson's Disease, Neuroprotection.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Discente em Farmácia do Centro Universitário de Ensino, Pesquisa e Extensão do Paraná – Uniensino, Curitiba/PR

<sup>2</sup>Docente no Centro Universitário de Ensino, Pesquisa e Extensão do Paraná – Uniensino, Curitiba/PR

**Autor correspondente:** *Caroline Cardozo Gasparin* – [carolinecardozogasparin@gmail.com](mailto:carolinecardozogasparin@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

O Canabidiol (CBD), juntamente com o delta-9-tetraidrocanabinol (THC), está entre os principais constituintes químicos encontrados nas espécies *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*. Ao contrário do THC, canabinoide que tem propriedades psicoativas, o CBD tem sido extensivamente pesquisado devido às suas propriedades terapêuticas em uma ampla gama de condições psiquiátricas e neurológicas (LIGRESTI *et al.*, 2006).

No período recente, a busca pela utilização terapêutica do CBD tem crescido, especialmente em distúrbios neurodegenerativos, como o Parkinson. Pesquisas apontam que o CBD pode exercer efeitos moduladores no sistema endocanabinoide (SEC), além de contribuir na atenuação de processos inflamatórios e do estresse oxidativo, fatores implicados na progressão da doença de Parkinson (CHAGAS *et al.*, 2014a).

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa de progressão gradual, marcada pela deterioração dos neurônios dopaminérgicos na substância cinzenta compacta. É a segunda enfermidade neurodegenerativa mais frequente e atinge 4,5 milhões de indivíduos globalmente, com uma predominância de 1% na população acima dos 60 anos (HAFIDA *et al.*, 2024).

O quadro clínico da DP é marcado por bradicinesia, tremor em repouso e rigidez, além de modificações na postura e na movimentação. Os transtornos motores resultam em incapacidade progressiva, afetando as atividades cotidianas e comprometendo o bem-estar. Apesar da sintomatologia motora clássica aparecer cedo e ser a base dos critérios diagnósticos atuais, o surgimento de instabilidade postural e o agravamento das dificuldades de locomoção, além de disfagia e disartria, aceleram o avanço da incapacidade motora (TOLOSA *et al.*, 2021).

A medicação levodopa é a mais habitual para a terapêutica da doença e, a princípio, deve ser utilizada simultaneamente com outras medicações, como a carbidopa ou a benzerazida, que são antagonistas da descarboxilase periférica. Entretanto, o tratamento duradouro com levodopa pode resultar no aparecimento de movimentos involuntários e oscilações motoras, como distonia e coreia, sintomas de controle terapêutico complicado (WERNECK, 2010). Desta forma, tem-se explorado outras opções de tratamento.

Diante deste contexto, é válido ressaltar o uso terapêutico da cannabis, cujos estudos

têm apontado inúmeras vantagens para indivíduos com discinesia, reduzindo os sintomas, melhorando a atividade motora, o descanso e o bem-estar do indivíduo. Contudo, o uso da cannabis enfrenta barreiras decorrentes, por exemplo, dos meios de administração não padronizados (MORASH *et al.*, 2022). Apesar dos potenciais benefícios terapêuticos, o uso do CBD pode manifestar efeitos adversos, como fadiga, sonolência, alterações gastrointestinais, como diarreia e náuseas, além de possíveis alterações no apetite (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017).

Dada a relevância e impacto desta temática na esfera da saúde coletiva, este estudo busca examinar a aplicação do CBD na terapêutica da DP, além de avaliar seus benefícios e possíveis efeitos colaterais com base em referências científicas.

## **METODOLOGIA**

Este estudo foi conduzido entre janeiro e junho de 2025, por meio de uma análise da literatura em bases científicas de renome, tais como PubMed e SciELO. Os descritores utilizados na busca foram: "Cannabidiol AND Parkinson's Disease", "CBD AND neuroprotection", "Cannabinoids AND movement disorders" e "CBD AND endocannabinoid system".

Os critérios de seleção compreenderam artigos publicados, principalmente, entre 2014 e 2025, nos idiomas português e inglês, com enfoque em estudos experimentais e revisões sistemáticas que abordassem os impactos do CBD na Doença de Parkinson. Foram utilizados 48 artigos que atenderam os critérios estabelecidos. Relatos de caso e estudos que não tratavam especificamente do tema proposto foram excluídos.

A pergunta norteadora que guiou esta pesquisa foi: "Quão efetivo é o canabidiol na terapêutica da Doença de Parkinson?"

## **REVISÃO DE LITERATURA**

O canabidiol (CBD) é uma substância natural encontrada nas plantas do gênero *cannabis*. Ele está entre os mais de 100 canabinoides conhecidos na cannabis, ao lado do tetrahydrocannabinol (THC). Contudo, diferentemente do THC, o CBD não é psicoativo, o que

significa que não provoca o estado de excitação psicotrópica tradicional ligado ao consumo de cannabis. No período recente, o CBD recebeu um interesse especial devido aos seus potenciais benefícios terapêuticos, especialmente em condições neurológicas (SINGH *et al.*, 2023).

Os canabinoides são classificados em três subtipos: endocanabinoides, naturalmente presentes no organismo humano; fitocanabinoides, encontrados na planta cannabis; e canabinoides sintéticos, produzidos por processos químicos (LIM; SEE; LEE, 2017).

O processo de toxicocinética do CBD inclui a absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Pesquisas apontam que o CBD é altamente solúvel em gorduras, o que resulta em uma biodisponibilidade oral variável, geralmente reduzida. O seu metabolismo é majoritariamente realizado no fígado, sendo eliminado através das fezes e da urina (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017).

Atualmente, o sistema endocanabinoide (SEC) é compreendido como uma combinação de alguns endocanabinoides amplamente conhecidos, como a araquidonoil-etanolamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol [2-AG], além dos dois principais receptores canabinoides: o CB1 R, predominante no sistema nervoso central (SNC) e nos órgãos digestivos, e o CB2 R, ligado à inflamação e regulação da imunidade (CROCCO, 2020).

Apesar desta informação, os efeitos terapêuticos do CBD parecem não estar diretamente ligados à ativação dos receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide, sendo influenciados por outros mecanismos moleculares. Em geral, o CBD possui uma atividade insignificante nesses receptores canabinoides, portanto, é comumente aceito que muitos de seus efeitos farmacológicos não são inerentemente farmacodinâmicos e ligados à ativação de vias de sinalização específicas, mas sim ligados às suas características químicas inatas, especialmente a presença de dois grupos hidroxila, que conferem ao CBD uma relevante atividade antioxidante (FERNANDEZ-RUIZ *et al.*, 2013).

Mesmo com sua afinidade reduzida, o CBD age como um antagonista dos agonistas CB1/CB2, além de agir como modulador alostérico negativo dos receptores CB (SINGH *et al.*, 2023). Em relação à anandamida, um endocanabinoide que afeta os sistemas fisiológicos, como prazer, recompensa, regulação do apetite e dor (ELSAID; KLOIBER; FOLLA, 2019), SINGH *et al.*, 2023 sugerem que o CBD pode aumentar seus níveis nos tecidos através de dois possíveis mecanismos: quando se limita o transporte realizado por proteínas de ligação a ácidos graxos e o quando se bloqueia a ação da enzima responsável por sua degradação -

amida hidrolase de ácidos graxos. O CBD também interage com receptores de outros sistemas, englobando os de serotonina (como o 5HT1A), opioides ( $\mu$  e  $\delta$ ), canais de potencial transitório (TRPM8, TRPA1, TRPV1 e TRPV2) e receptores acoplados à proteína G (GPR3, GPR6, GPR12 e GPR55).

Com relação ao receptor 5HT1A, o CBD age como um modulador alostérico em áreas como a substância cinzenta periaquedutal dorsal (dPAG), gânglios da base, sistema prélimbico e núcleo do rafe dorsal, promovendo a estimulação associada ao agonista da ligação do GTP $\gamma$ S. Essa interação pode influenciar seus efeitos antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos. Quanto aos receptores de potencial transitório vaniloide (TRPV1 e TRPV2), existem confirmações de que o CBD promove sua ativação e dessensibilização, possivelmente proporcionando efeitos anti-hiperalgésicos, antiepilépticos e ansiolíticos. Ademais, o CBD modula os receptores de adenosina A1 e A2, executando um papel na moderação da resposta inflamatória (ELSAID; KLOIBER; FOLLA, 2019).

O CBD influencia ainda a neurotransmissão excitatória e inibitória, afetando a modulação da transmissão sináptica mediada por glicina através da inibição de receptores ionotrópicos de glicina pentaméricos, que estão ligados à dor neuropática e à inflamação. Ainda, pode inibir a captação sinaptossomal de neurotransmissores como noradrenalina, dopamina, serotonina e ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (ELSAID; KLOIBER; FOLLA, 2019), além de intensificar a atividade dos receptores GABA-A, exibindo efeitos parecidos aos do benzodiazepínico clobazam, reforçando sua capacidade anticonvulsivante (SINGH *et al.*, 2023).

Estudos também indicam que o CBD estimula e intensifica a expressão proteica do receptor do proliferador-ativador do peroxissoma- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), cuja ativação possui características anti-inflamatórias e antioxidantes, permitindo uma investigação mais aprofundada dos possíveis efeitos terapêuticos do CBD em condições neurodegenerativas. Ademais, o CBD age como antagonista do receptor GPR55, cuja ativação eleva a liberação de cálcio dos depósitos intracelulares, influenciando também a liberação de neurotransmissores excitatórios, a exemplo do glutamato. Esse receptor ainda está relacionado a via do fator nuclear calcineurina das células T ativadas (NFAT), que está relacionada à neurodegeneração e à resposta imune exacerbada (ELSAID; KLOIBER; FOLLA, 2019).

Decorrente de suas interações com diversos receptores, novas pesquisas e potenciais

aplicações terapêuticas do CBD em múltiplos distúrbios do sistema nervoso central se tornam viáveis (SINGH *et al*, 2023).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

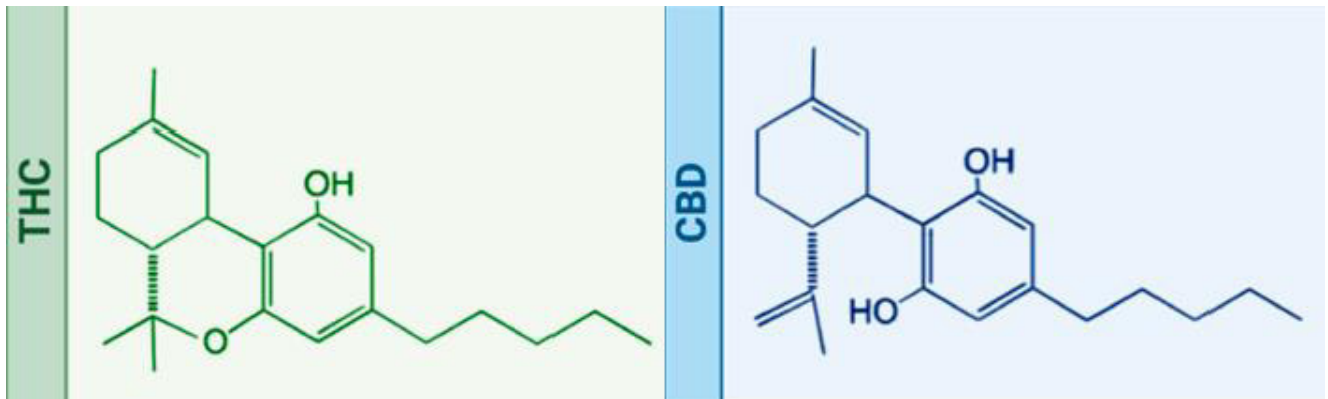
Em ensaios clínicos recentes, realizados entre 2019 e 2022, envolvendo um total de 745 participantes com diversas patologias, foi constatado que o CBD exibiu reações adversas de intensidade leve a moderada. Os sintomas gastrointestinais foram os mais frequentes (59,5%), provavelmente ligados ao papel do sistema endocanabinoide na regulação da motilidade intestinal ou às formulações do produto (veículo do medicamento). Outros efeitos colaterais frequentes incluíram cansaço (11,4%), diminuição do apetite (16,5%), sonolência (16,7%) e elevação das enzimas hepáticas ALT/AST (12,8%) (SOUZA *et al.*, 2022).

No estudo pré-clínico do Epidiolex, uma medicação utilizada na terapêutica da epilepsia infantil, foram apresentados efeitos colaterais do CBD em animais, incluindo diminuição na produção de espermatozoides, danos hepatocelulares, alterações no peso dos órgãos, hipotensão, neurotoxicidade do sistema nervoso central, toxicidade do desenvolvimento e morte embrionária. Entretanto, esses efeitos tóxicos foram predominantemente notados em doses elevadas e níveis superiores aos recomendados. Além disso, pesquisas clínicas revelaram que o CBD pode provocar interações relevantes com outras medicações (HAFIDA, 2024).

A enzima CYP3A4 é responsável pelo metabolismo do CBD, e aproximadamente 60% das medicações prescritas para uso clínico também passam por esse processo. Especificamente, fármacos como itraconazol, cetoconazol, claritromicina e ritonavir podem inibir a CYP3A4, o que eleva os níveis de CBD quando administrados concomitantemente. O CBD pode elevar as concentrações sanguíneas de haloperidol, ciclosporina, anti-histamínicos, sildenafil, medicamentos antirretrovirais e algumas estatinas (sinvastatina e atorvastatina, mas não rosuvastatina ou pravastatina). A interação desses fármacos com a CYP3A4 resulta em uma degradação mais lenta do CBD, podendo culminar em níveis mais altos de CBD com atividade farmacológica prolongada. Por outra perspectiva, rifampicina,

fenobarbital, fenitoína e carbamazepina estimulam a CYP3A4, o que reduz a biodisponibilidade do CBD (BALACHANDRAN; ELSOHLY; HILL, 2021). A figura 1, a seguir, ilustra a composição molecular do canabidiol (CBD) e do tetrahydrocannabinol (THC).

**Figura 1: estrutura molecular do THC e do CBD.**



Fonte: PINTORI, 2023.

A popularidade do CBD vem aumentando, porém, apesar disso, muitos de seus possíveis benefícios terapêuticos ainda não possui uma sólida base científica. O CBD tem sido divulgado como um agente preventivo de enfermidades, fundamentado em estudos que indicam sua influência sobre o sistema endocanabinoide e suas propriedades antioxidantes. Contudo, sua utilização ampla - incluindo idosos, pacientes com enfermidades complexas e crianças - suscita questões sobre a segurança, especialmente devido à escassez de pesquisas sobre seus impactos a longo prazo. Devido à publicidade excessiva e alegações sem fundamento, autoridades sanitárias de vários países têm emitido avisos formais aos fabricantes (HAZEKAMP, 2018).

Além dos perigos do consumo indiscriminado, existem barreiras regulatórias consideráveis na produção e venda do CBD. Embora o cânhamo seja permitido em diversos países, há restrições severas quanto à concentração de THC, ao método de cultivo e à procedência das sementes. Isso faz com que as empresas estabeleçam cadeias de produção internacionais, o que complica a rastreabilidade e o gerenciamento de qualidade. Muitos produtos, sem uma regulamentação precisa e uniforme, contêm informações incorretas e contaminações químicas e biológicas, comprometendo a saúde dos consumidores. Portanto, é urgente a necessidade de regulamentações efetivas para assegurar produtos seguros, consistentes e de confiança (HAZEKAMP, 2018).

### **Benefícios quando utilizado em pesquisas terapêuticas**

A atuação do SEC na percepção algica e no processamento de recompensas faz dele um excelente candidato para a terapêutica de dor crônica. Aspectos do SEC tem evidenciado uma relação estreita com o metabolismo energético e de glicose, impactando assim as condições de diabetes. A literatura disponível também demonstra que o SEC exerce um efeito neuroprotetor no acidente vascular cerebral, e que os antagonistas dos receptores CB1 e CB2 apresentam promessa como opções terapêuticas para essa enfermidade (COORAY, GUPTA e SUPHIOGLU 2020; MLOST; WASIK; STAROWICZ, 2019; DORIS *et al.*, 2018; KOLB *et al.*, 2019).

Em análises clínicas realizadas sobre a esquizofrenia, utilizando roedores, foi apurado que o CBD elevou consideravelmente os níveis de anandamida no sangue, reduzindo a psicose. Tratamentos para manter a anandamida no sangue podem causar efeitos antipsicóticos (MCGUIRE *et al.* 2018; GURURAJAN; TAYLOR; MALONE, 2011). Para explorar os efeitos do CBD em infarto agudo do miocárdio (IAM), foram realizados testes em coelhos, e observou-se que espessura da parede sistólica aumentou, houve redução da inflamação e aumento do fluxo sanguíneo (FENG *et al.*, 2015). Pacientes com dermatite atópica e psoríase, em ambientes tropicais, participaram de estudos implicando o uso de pomada de CBD, e como consequência obtiveram melhoras notáveis nas condições da pele (PALMIERI; LAURINO; VADALÀ, 2019).

Além das análises já citadas, realizou-se um estudo clínico aberto que verificou a eficiência de 12 semanas de CBD (titulado até 800 mg) como terapia adicional em 31 jovens (12 a 25 anos) portadores de distúrbio de ansiedade que não responderam a um tratamento convencional. No período do tratamento de 3 meses, os sintomas de ansiedade apresentaram uma significativa redução, com 40% dos participantes mostrando uma diminuição de 50% nos sintomas. Contudo, esta pesquisa não incorporou nenhuma condição de controle, portanto, as inferências causais ligadas ao uso de CBD são restritas (BERGER *et al.*, 2022).

Em quadros epiléticos, o uso do CBD também tem demonstrado potencial. Em estudos conduzidos, constatou-se a eficiência do CBD especialmente na terapêutica de crises convulsivas associadas à Síndrome de Dravet. Vale ressaltar que houve uma melhoria em enfermos que não responderam à terapia com diversas medicações antiepiléticas, com uma mediana de quatro fármacos. Os indivíduos que receberam clobazam apresentaram um



efeito terapêutico mais pronunciado quando comparados aos que não receberam. Adicionalmente, avaliou-se a eficiência e a segurança do CBD como terapia auxiliar em enfermos com convulsões focais que afetam a consciência, convulsões motoras focais que não afetam a consciência, convulsões generalizadas (tônico-clônicas, tônicas, clônicas ou atônicas) e convulsões focais que progridem para convulsões motoras bilaterais, em contraste com os grupos placebo. Aproximadamente 40% dos indivíduos tratados com CBD mostraram uma atenuação de 50% dos sintomas. Adicionalmente, o CBD aprimorou a imagem eletroencefalográfica, diminuindo consideravelmente os episódios de convulsões. Ademais, observou-se a eficiência do tratamento adicional com CBD em pacientes adultos e pediátricos portadores de síndromes epiléticas raras (BOROWICZ-REUTT; CZERNIA; KRAWCZYK, 2024; LATTANZI *et al.*, 2021).

A tabela 1, a seguir, indica os ensaios pré-clínicos e clínicos mencionados.

Tabela 1: Estudos pré-clínicos e clínicos com CBD

Autoria, Ano	População / Modelo	Objetivo / Condição Investigada	Posologia	Resultados Principais
<b>Gururajan, Taylor; Malone, (2011)</b>	Ratos machos Sprague-Dawley, com 7 a 8 semanas de idade e pesando entre 150 e 250 g	Esquizofrenia	CBD (5mg/kg) intraperitoneal	Aumento de anandamida e redução de psicose
<b>Feng <i>et al.</i> (2015)</b>	Coelhos	Infarto agudo do miocárdio (IAM)	CBD (duas doses de 100 µg/kg) via intravenosa	Elevação da espessura sistólica, fluxo sanguíneo e diminuição da inflamação
<b>Palmieri; Laurino; Vadalà (2019)</b>	Psoríase (n: 5 pacientes), dermatite atópica (n: 5) e cicatrizes resultantes (n: 10).	Dermatite, psoríase e cicatrizes resultantes	Pomada com CBD, aplicação 2x ao dia, 3 meses de tratamento	Melhora significativa das condições da pele
<b>Berger <i>et al.</i> (2022)</b>	31 jovens (12–25 anos)	Transtorno de ansiedade resistente	CBD (até 800 mg/dia, 12 semanas)	40% apresentaram redução ≥50% nos sintomas, sem grupo controle
<b>Lattanzi <i>et al.</i> (2021)</b>	Pacientes pediátricos e adultos com epilepsia	Síndrome de Dravet e convulsões refratárias	CBD até 50mg/kg/dia (com ou sem clobazam) via oral	Melhora significativa, inclusive EEG; resposta em 40% dos pacientes

Fonte: Os autores (2025).

Diversas pesquisas sobre a segurança do CBD em humanos, incluindo ensaios controlados por placebo e estudos abertos, mostraram que ele é bem tolerado em uma vasta gama de concentrações. Em doses de até 1500 mg/dia (vo) ou 30 mg (iv) administradas de forma aguda e crônica, não foram detectados efeitos colaterais significativos no sistema nervoso central ou alterações nos sinais vitais ou humor (DEVINSKY *et al.*, 2014).

### **Doença de Parkinson**

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa crônica que afeta cerca de 1-2% da população mundial com mais de 65 anos, e sua prevalência no Brasil é estimada em 3,3%. Ela se manifesta através de sintomas motores comuns, como bradicinesia (lentificação dos movimentos), rigidez e tremores, bem como sintomas neuropsiquiátricos, como distúrbios psicóticos, do sono e de humor (DOS SANTOS; HALLAK; CRIPPA, 2019).

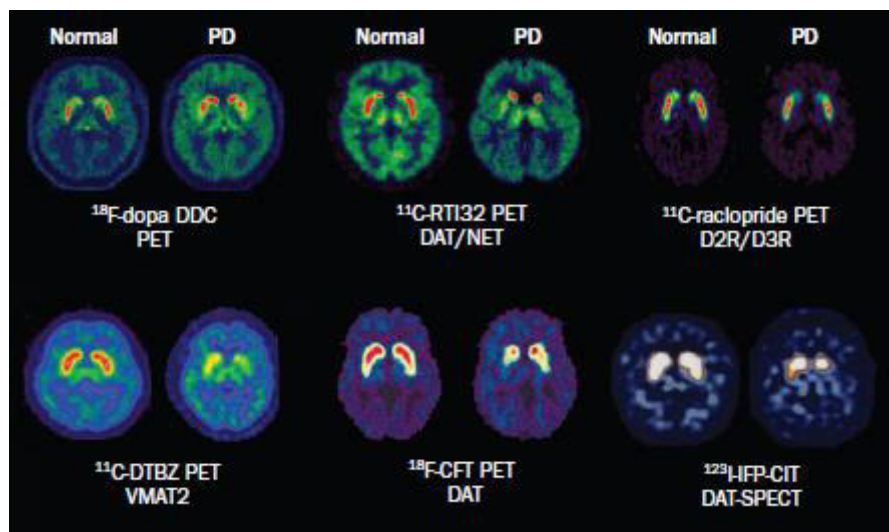
A origem é considerada idiopática, no entanto, pesquisas sugerem que a DP pode resultar de uma combinação de fatores, incluindo genéticos, toxinas ambientais, anomalias mitocondriais, estresse oxidativo e/ou mudanças relacionadas ao envelhecimento (SOUZA *et al.*, 2011).

A DP é uma patologia marcada pela perda da inervação dopaminérgica nigroestriatal. No entanto, a neurodegeneração não se restringe apenas aos neurônios dopaminérgicos nigrais, mas também abrange células situadas em outras áreas da rede neural. Observa-se que a DP é um distúrbio bastante variado, mas carece de uma diagnose mais assertiva. Atualmente, o fundamento está em sintomas clínicos, sendo necessários dois dos seguintes atributos clínicos para um diagnóstico: tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e/ou instabilidade postural. Todavia, os critérios clínicos podem resultar em um diagnóstico provável de DP, enquanto um definitivo necessita de análise histopatológica, que inclui a detecção de corpos de Lewy (LBs) que contêm  $\alpha$ -sinucleína ou neuritos de Lewy (KOULLI; TORSNEY; KUAN, 2018).

A dopamina (DA), um neurotransmissor crucial produzido no sistema nervoso, é esgotada na DP e em outras perturbações do movimento. O precursor do DA, chamado L-dopa, é formado com base no aminoácido L-tirosina através da enzima tirosina hidroxilase, que usa Ferro (Fe) e oxigênio como cofatores. A dopamina é transportada para os receptores neuronais sinápticos situados no corpo estriado, hipocampo, neocórtex, núcleo accumbens e

medula espinhal através do transportador ativo de Dopamina. A disfunção dopaminérgica na via nigroestriatal representa o estágio final da síndrome de Parkinson, que inclui bradicinesia e ao menos uma manifestação de tremor em repouso ou rigidez (GONÇALVES; SOUZA, 2023; AQUINO, *et al.*, 2022). Na figura 2, a seguir, podemos visualizar as alterações causadas pelo Parkinson:

Figura 2: Comparação de neuroimagens de indivíduos normais e com Doença de Parkinson (PD). Imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), utilizando diferentes radiofármacos para avaliar a integridade do sistema dopaminérgico. São observadas reduções na captação dos traçadores  $^{18}\text{F}$ -dopa (DDC),  $^{11}\text{C}$ -RTI32 (DAT/NET),  $^{11}\text{C}$ -raclopride (D2R/D3R),  $^{11}\text{C}$ -DTBZ (VMAT2),  $^{18}\text{F}$ -CFT (DAT) e  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (DAT) nos pacientes com PD, indicando comprometimento dopaminérgico.



Fonte: Adaptado de POLITIS, 2014.

Os sintomas motores mais habituais na DP são o tremor de repouso, cuja frequência se dá entre 4 e 6 Hz e afeta principalmente os membros superiores. Ademais, pode ocorrer tremor postural, que pode ser confundido com tremor essencial. Certos pacientes exibem a forma acinética-rígida, sem apresentar tremores. A bradicinesia se apresenta através de uma hipomímia facial, uma fala monótona e lenta (hipofonia), diminuição do piscar, pausas na fala e redução do balanço dos braços ao andar. A rigidez muscular, do tipo plástica, pode estar relacionada ao sinal da roda dentada e interferir na deglutição em fases mais avançadas. A progressão se torna instável, com a perda de equilíbrio, propulsão e repulsão

do tronco, elevando a probabilidade de quedas. Aproximadamente 40% dos enfermos manifestam sintomas sensitivos, como formigamento e dormência, juntamente com sintomas autonômicos, como constipação (que pode anteceder os sintomas motores), impotência, sialorreia, hipotensão ortostática e suor excessivo. Existem também a possibilidade de distonia e mioclonia, ligadas ou não à levodopa. Na área da psiquiatria, mais da metade dos pacientes exibe mudanças como depressão (38,1%), ansiedade, alucinações, agitação, apatia e, em menor escala, euforia e desinibição, cuja intensidade ou ocorrência é influenciada pela ação do medicamento (WERNECK, 2010).

### **Tratamentos convencionais**

Atualmente, não há medicamentos habilitados para modificar a progressão da DP, todavia, os tratamentos empregados podem proporcionar um alívio significativo da sintomatologia motora. Eles proporcionam pouca vantagem clínica no que diz respeito às demonstrações não motoras da DP. É habitual atrasar o começo do tratamento até que os sintomas do enfermo se tornem inquietantes, com o objetivo de restringir os efeitos colaterais (ZAHOOOR; SHAFI; HAQ, 2018).

Normalmente, o tratamento convencional da DP inicia-se com um esquema farmacológico de reposição dopaminérgica. A terapêutica inicia-se com a administração oral de carbidopa/levodopa ou um agonista dopaminérgico. Algumas substâncias prolongam a vida útil da dopamina produzida naturalmente. Os efeitos adversos mais significativos da carbidopa/levodopa incluem o surgimento gradual de discinesia e períodos de eficácia variáveis. Ainda que os enfermos tenham uma resposta inicial forte à levodopa, tendem a ter ações farmacológicas menos estáveis no decorrer do tempo, devido ao avanço constante da doença e à crescente necessidade de medicação. Esses efeitos podem se mostrar como alterações motoras (interrupções súbitas, desgaste e discinesia) ou efeitos adversos da medicação (cansaço, alucinações e ortostase). Ademais, os aspectos não motores relativos à DP, tal qual disfunções comportamentais, autonômicas, cognitivas e do sono costumam ser progressivos e podem não reagir à terapia dopaminérgica, afetando significativamente a qualidade de vida (GONÇALVES, SOUZA, 2023; CHURCH, 2021; ZHAO, *et al.*, 2021).

Outra classe medicamentosa utilizada na terapêutica da DP é a dos agonistas dopaminérgicos, que agem estimulando diretamente esses receptores, eliminando a necessidade de conversão, diferentemente da levodopa. Frequentemente são indicados

como tratamento introdutivo para a DP, com preferência em indivíduos mais jovens, visando postergar a utilização da levodopa e, conseqüentemente, diminuir o cenário de disfunções motoras, como discinesia, distonia e alterações de movimento. No entanto, esses compostos podem provocar efeitos colaterais significativos, tais como náuseas, vômitos (devido ao estímulo da área postrema), inchaço periférico, sonolência, boca seca, síncope, constipação, insônia e, de maneira particularmente alarmante, transtornos de controle de impulsos (TCI), tais como jogos de azar, hipersexualidade, compulsão alimentar, compras compulsivas e hobbyismo (ZAHOOOR; SHAFI; HAQ, 2018). Alguns dos agonistas dopaminérgicos à disposição são: bromocriptina, de geração mais antiga, e ropinirol e pramipexol, mais recentes e seletivos. A apomorfina, um agonista de ação rápida administrado subcutaneamente, é uma opção eficiente como terapia auxiliar em episódios de paralisia motora, podendo acarretar na redução das doses de outras medicações antiparkinsonianas e seus respectivos efeitos adversos. Apesar de sua eficiência, a apomorfina possui um perfil de segurança que exige cuidado. Está ligada a arritmias, reações locais, discinesia, alucinações e alterações comportamentais, além de ser altamente emetogênica, o que justifica sua administração concomitante com antieméticos (GOLDENBERG, 2008).

Alguns dos medicamentos para DP agem através da inibição de enzimas relacionadas ao metabolismo dopaminérgico, tal qual os inibidores da enzima monoamina oxidase B (MAO-B), como a selegilina e a rasagilina. Eles funcionam como protetores da dopamina endógena ao inibir sua degradação, o que estimula a ação dopaminérgica no estriado e reduz a sintomatologia motora da DP. Podem ser adotados como terapia inicial, adiando a introdução da levodopa e reduzindo o surgimento de complicações motoras. Ademais, em conjunção com a levodopa, auxiliam na diminuição da dose. Normalmente, são bem tolerados, com os efeitos colaterais mais frequentes sendo gastrointestinais. Outros possíveis efeitos incluem alucinações, insônia, confusão e fadiga (ZAHOOOR; SHAFI; HAQ, 2018; BIANCHI *et al.*, 2019). A selegilina, apesar do benefício sintomático modesto, sendo eficiente ao retardar o metabolismo dopaminérgico, pode apresentar ações adversas relevantes. Contudo, seus metabólitos (metanfetamina e anfetamina) podem provocar ansiedade e perturbações do sono, particularmente em enfermos com doença crônica ou disfunção cognitiva (WATERS *et al.*, 2004).

Os inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) são empregados como terapia adicional à levodopa, com o intento de estender sua meia-vida e potencializar sua eficácia

clínica, particularmente em enfermos que têm flutuações motoras e efeitos de "desgaste" depois da dose. Esses medicamentos agem impedindo a degradação periférica da dopamina e da levodopa, elevando seus níveis no sistema nervoso central. Mesmo não sendo recomendados como monoterapia, apresentam vantagens na diminuição do tempo de inativos e na melhoria da sintomatologia motora quando associados à levodopa. Os representantes mais relevantes dessa classe incluem entacapona, tolcapona e opicapona (ZAHOR; SHAFI; HAQ, 2018). A entacapona, que possui uma ação curta, é comumente administrada juntamente com cada dose de levodopa/carbidopa. De outra forma, a tolcapona, com efeito mais prolongado, atua tanto na inibição periférica quanto central da COMT. Entretanto, sua utilização é restrita devido ao perigo de hepatotoxicidade severa, necessitando de monitoramento constante das enzimas hepáticas. Frequentemente, os efeitos colaterais dos inibidores da COMT englobam discinesias, náuseas, hipotensão ortostática, delírios e diarreia, além de potencial aumento das concentrações de ALT e AST na corrente sanguínea. Dada à sua segurança, a escolha mais empregada na prática clínica é a entacapona. Assim, essa classe medicamentosa representa uma importante estratégia na otimização do tratamento com levodopa em períodos mais avançados da DP (GOLDENBERG, 2008).

Além dos tratamentos que agem no sistema dopaminérgico, há medicações que exercem efeitos terapêuticos por ações não dopaminérgicas, como os anticolinérgicos. Essa classe atua como antagonista dos receptores colinérgicos, reduzindo a ação da acetilcolina no cérebro e restaurando parcialmente o equilíbrio entre dopamina e acetilcolina, alterado na DP. Os anticolinérgicos têm mais eficiência na redução de sintomas como rigidez muscular e tremor, sendo mais indicados como monoterapia em indivíduos jovens, nas etapas iniciais da doença, em especial na forma de DP predominantemente tremórica. Atualmente, decorrente dos efeitos adversos seu uso é limitado, sendo geralmente utilizados como terapia adicional à levodopa ou a outras medicações antiparkinsonianas. Nessa classe, os principais fármacos incluem triexifenidil, orfenadrina, prociclidina, benzotropina e difenidramina. Os efeitos colaterais mais frequentes decorrem de sua ação anticolinérgica e incluem retenção urinária, boca seca, constipação, confusão mental, alucinações, visão turva, sonolência, dificuldade para engolir e comprometimento cognitivo. Não é aconselhado o emprego desses medicamentos para indivíduos idosos ou com disfunção cognitiva, pelo risco elevado de efeitos neurológicos adversos. Entretanto, em

casos de sialorreia, pode ser desejável a redução da salivação, o que oferece um alívio sintomático adicional (ZAHOR; SHAFI; HAQ, 2018).

Inicialmente criada como um antiviral, a amantadina começou a ser empregue na terapêutica da DP em razão do seu pequeno impacto na melhoria de sintomas como tremor ao repouso, rigidez e, por vezes, fadiga. O seu uso clínico mais relevante é a capacidade de reduzir a severidade das discinesias provocadas pela levodopa, que, por sua vez, pode também possibilitar a diminuição da concentração dessa medicação. Entretanto, as evidências que apoiam sua aplicação na DP são restritas. Ainda não se entende completamente o seu mecanismo de ação, mas julga-se que possua relação com o bloqueio do receptor glutamatérgico NMDA. A amantadina costuma ser bem tolerada, sendo administrada oralmente (comprimidos ou solução), iniciando com uma dose reduzida e aumentando progressivamente. Os efeitos colaterais mais frequentemente observados são insônia, confusão, náuseas, alucinações, livedo reticular, alterações visuais e edema periférico (ZAHOR; SHAFI; HAQ, 2018; SAWADA *et al.*, 2010).

Muitos enfermos com DP também buscam tratamentos complementares e alternativos, além de métodos de medicina integrativa, para aprimorar a função cerebral e a saúde geral. Cada vez mais, a fisioterapia aliada ao exercício físico é reconhecida como uma terapêutica não farmacológica eficiente e extremamente favorável para aprimorar o desempenho físico e o bem-estar dos enfermos, tal como o tratamento fonoaudiológico (CHURCH, 2021; GONÇALVES; SOUZA, 2023).

### **CBD na Doença de Parkinson**

Várias substâncias com características anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras foram identificadas e aplicadas em pesquisas sobre o processo de regeneração e plasticidade sináptica, com o objetivo de prevenir a morte de neurônios após danos. Neste cenário, o Canabidiol (CBD) tem se destacado em razão da variedade de propriedades farmacológicas atribuídas à molécula. Essas propriedades incluem efeitos ansiolíticos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, sedativos, neuroprotetores e antioxidantes, além de impactos no sistema imunológico e circulatório (FLORES, ZAMIN, 2017; PEREZ, 2013).

Alguns estudos, tanto pré-clínicos quanto clínicos, têm investigado a aplicação do CBD na terapêutica do Parkinson, e a seguir serão discutidos alguns dos resultados.

Diferentes pesquisas empregaram modelos animais de Parkinson para observar a redução da dopamina no estriado de ratos através do uso da neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA). Este modelo demonstra que a substância provoca a diminuição das concentrações dopaminérgicas e da atividade da tirosina hidroxilase (TH). Segundo Crippa et al. (2019), tais alterações bioquímicas foram amenizadas pela administração de Canabidiol (CBD), sugerindo um potencial efeito neuroprotetor. Por outro lado, conforme discutido na revisão de Dos Santos, Hallak e Crippa (2019), em estudos in vitro de DP que empregam neurotoxinas como 1-metil-4-fenil-piridínio (MPP+), paraquate e lactacistina em células nervosas humanas, o CBD não demonstrou ter propriedades antiparkinsonianas. Similarmente, uma pesquisa em camundongos expostos à toxina 6-OHDA não revelou efeitos do CBD ao ser administrado de forma isolada. Contudo, quando a capsazepina (um antagonista do receptor TRPV-1) foi adicionada ao CBD, observou-se uma diminuição de sinais comportamentais e moleculares ligados à discinesia (DOS SANTOS; HALLAK; CRIPPA, 2019).

Sobre estudos clínicos, é possível destacar os achados relatados por Zuardi *et al.* (2009), Chagas *et al.* (2014) e Consroe, Sandyk e Snider (1986), cujos principais resultados são demonstrados na tabela 2.

**Tabela 2: Estudos clínicos com o uso de canabidiol (CBD) em enfermos com Doença de Parkinson:**

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Posologia CBD</b>	<b>Duração</b>	<b>Principais Resultados</b>
<b>Zuardi et al., 2009</b>	Estudo piloto aberto	6 pacientes com DP e psicose resistente	150 a 400 mg/dia via oral	4 semanas	Melhora dos sintomas psicóticos sem piora motora ou cognitiva
<b>Chagas et al., 2014b</b>	Ensaio clínico duplo-cego	21 pacientes com DP	75 ou 300 mg/dia via oral	6 semanas	Melhora do bem-estar emocional e da mobilidade com 300 mg/dia; sem melhora motora
<b>Chagas et al., 2014b</b>	Ensaio clínico duplo-cego	Pacientes com distúrbio do sono REM	75 ou 300 mg/dia via oral	6 semanas	Redução de comportamentos anormais durante o sono; sintomas retornaram após interrupção
<b>Consroe, Sandyk e Snider, 1986</b>	Estudo observacional	5 pacientes com distonia (2 com DP)	100 a 600mg/dia via oral	6 semanas	Melhora dose-dependente da distonia; sem efeito sobre hipocinesia e tremor com doses baixas

**Fonte:** Os autores, 2025.

Conforme dados de Zuardi *et al* (2009), obtiveram-se resultados promissores através do uso de CBD. A partir de uma pesquisa piloto aberta conduzida com seis enfermos com DP e psicose que não respondiam à diminuição da medicação antiparkinsoniana, administrou-se entre 150 a 400 mg/dia de CBD durante quatro semanas. O tratamento resultou em uma notável melhoria do quadro psicótico, sem comprometimento da função motora ou das competências cognitivas (ZUARDI *et al.* 2009). Chagas *et al.* (2014)b, por sua vez, realizou um ensaio clínico duplo-cego em 21 enfermos com a DP, os quais foram tratados com 75 mg ou 300 mg diárias de CBD. As melhoras no bem-estar emocional e na mobilidade foram relatadas pelos enfermos que receberam 300 mg diariamente, apesar de não terem sido notadas melhorias na sintomatologia motora. Na mesma pesquisa, analisou-se a utilização de CBD em enfermos com transtornos comportamentais relacionados ao sono REM. Durante o tratamento, notou-se uma redução na ocorrência de comportamentos anormais durante o sono, tais como falas, gesticulações e gritos, retornando os sintomas depois da suspensão do CBD (CHAGAS *et al.* 2014)b.

Corroborando com os estudos previamente mencionados sobre a melhora sintomatológica, Consroe, Sandyk e Snider (1986) administraram inicialmente 100 mg/dia, aumentando semanalmente em 100 mg/dia até atingir um máximo de 600 mg/dia de CBD em cinco enfermos com distonia, dois dos quais apresentavam características parkinsonianas. Todos os envolvidos demonstraram uma melhora na distonia. Nos dois indivíduos que apresentavam sintomas de Parkinson, doses reduzidas de CBD não modificaram a hipocinesia ou o tremor em repouso.

Esses estudos apontam que o CBD pode oferecer benefícios terapêuticos adicionais na DP, particularmente para psicose e distúrbios do sono. Entretanto, os impactos nos sintomas motores ainda são incertos. É necessário realizar estudos clínicos mais extensos e com concentrações mais elevada para confirmar sua segurança e efetividade no controle da sintomatologia motora e não motora da DP (FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão dos estudos existentes, nota-se que o canabidiol (CBD) demonstra um potencial terapêutico promissor no manejo da Doença de Parkinson, especialmente no que tange os sintomas não motores, tais como psicose, distúrbios de sono e mudanças de humor. As suas características anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras justificam o crescente interesse científico. Contudo, os efeitos sobre os sintomas motores ainda não são conclusivos, e as pesquisas realizadas ainda são restritas em número, duração e dimensão da amostra.

Ademais, os riscos relacionados a interações medicamentosas, bem como reações adversas e ausência de padronização nos métodos de administração reforçam a necessidade de diretrizes terapêuticas claramente definidas e de regulamentação adequada. É imprescindível também que se ampliem os estudos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica do CBD, especialmente em populações vulneráveis, como idosos com comorbidades, frequentemente presentes no cenário da DP.

Portanto, conclui-se que, para confirmar definitivamente a segurança e a eficácia do CBD no tratamento da Doença de Parkinson, são necessárias pesquisas clínicas robustas, controladas, com maior número de participantes, maior duração e metodologias padronizadas. Tais investigações são essenciais não apenas para validar seu uso, mas também para assegurar sua inserção segura e eficaz na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

AQUINO Y. C.; CABRAL L. M.; MIRANDA N. C.; NACCARATO M. C.; FALQUETTO B.; MOREIRA T. S.; TAKAKURA A. C. Respiratory disorders of Parkinson's disease. **Journal of Neurophysiology**, v. 27, n. 1, p. 1-15, 2022.

BALACHANDRAN P.; ELSOHLY M.; HILL K. P. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. **Journal of General Internal Medicine**, v. 36, p. 2074-2084, 2021.

BERGER M.; LI E.; RICE S.; DAVEY C. G.; RATHEESH A.; ADAMS S.; JACKSON H.; HETRICK S.; PARKER A.; SPELMAN T.; KEVIN R.; MCGREGOR I. S.; MCGORRY P.; AMMINGER G. P.

Cannabidiol for Treatment-Resistant Anxiety Disorders in Young People: An Open-Label Trial. **The Journal Clinical Psychiatry**, v. 83, n. 5, e14221, 2022.

BIANCHI M. L. E.; RIBOLDAZZI G.; MAURI M.; VERSINO M. Efficacy of safinamide on non-motor symptoms in a cohort of patients affected by idiopathic Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, v. 40, p. 275-279, 2019.

BOROWICZ-REUTT K.; CZERNIA J.; KRAWCZYK M. CBD in the Treatment of Epilepsy. **Molecules**, v. 29, n. 9, art. 1981, 2024.

CHAGAS, M. H. N.; ECKELI, A. L.; ZUARDI, A. W.; PENA-PEREIRA, M. A.; SOBREIRA-NETO, M. A.; SOBREIRA, E. T.; CAMILO, M. R.; BERGAMASCHI, M. M.; SCHENCK, C. H.; HALLAK, J. E. C.; TUMAS, V.; CRIPPA, J. A. S. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 5, p. 564–566, out. 2014a.

CHAGAS, M. H.; ZUARDI, A. W.; TUMAS, V.; PENA-PEREIRA, M. A.; SOBREIRA, E. T.; BERGAMASCHI, M. M.; DOS SANTOS, A. C.; TEIXEIRA, A. L.; HALLAK, J. E.; CRIPPA, J. A. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 1088-1098, 2014b.

CHURCH FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. **Biomolecules**, v. 11, n. 4, art. 612, 2021.

CONSROE, P.; SANDYK, R.; SNIDER, S. R. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. **International Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 4, p. 277–282, 1986.

COORAY R.; GUPTA V.; SUPHIOGLU C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. **Molecular Neurobiology**, v. 57, p. 4878-4890, 2020.

CRIPPA J. A. S.; HALLAK J. E. C.; ZUARDI A. W.; GUIMARÃES F. S.; TUMAS V.; DOS SANTOS R. G. Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? **European Archives Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 269, p. 121-133, 2019.

CROCQ, M. A. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223–228, 2020.

DEVINSKY O.; CILIO M. R.; CROSS H.; FERNANDEZ-RUIZ J.; FRENCH J.; HILL C.; KATZ R.; DI MARZO V.; JUTRAS-ASWAD D.; NOTCUTT W. G.; MARTINEZ-ORGADO J.; ROBSON P. J.; ROHRBACK B. G.; THIELE E.; WHALLEY B.; FRIEDMAN D. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia Official Journal of the International League Against Epilepsy**, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2014.

DORIS J. M.; MILLAR S. A.; IDRIS I.; O'SULLIVAN S. E. Genetic polymorphisms of the endocannabinoid system in obesity and diabetes. **Diabetes. Obesity and Metabolism**, v. 21, p. 382-387, 2018.

DOS 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 (São Paulo)**, v. 98, n. 1, p. 70-75, 2019. NAS CITAÇÕES ESTAVA SOENTE SANTOS, 2019.

ELSAID S.; KLOIBER S.; FOLLA B. L. Chapter Two - Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 167, p. 25-75, 2019.

FENG Y.; CHEN F.; YIN T.; XIA Q.; LIU Y.; HUANG G.; ZHANG J.; OYEN R.; NI Y. Pharmacologic Effects of Cannabidiol on Acute Reperfused Myocardial Infarction in Rabbits: Evaluated With 3.0T Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Histopathology. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 66, n. 4, p 354-363, 2015.

FERNANDEZ-RUIZ J.; SAGREDO O.; PAZOS M. R.; GARCÍA C.; PERTWEE R.; MECHOULAM R.; MARTÍNEZ-ORGADO J. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? **British Pharmacological Society**, v. 75, n. 2, p. 323-333, 2013.

FERREIRA JUNIOR, N. C.; DOS-SANTOS-PEREIRA, M.; GUIMARÃES, F. S.; DEL BEL, E. Cannabidiol and cannabinoid compounds as potential strategies for treating Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. **Neurotoxicity Research**, v. 37, n. 1, p. 12-29, 2019.

FLORES, L. E.; ZAMIN, L. L. Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 16, n. 2, p. 224–229, 2017.

GOLDENBERG, M. M. Medical management of Parkinson's disease. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 33, n. 10, p. 590–594, 599–606, 2008.

GONÇALVES I. G.; SOUZA M. C. A. de. Abordagem geral da doença de Parkinson. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 44, e12557, 2023.

GURURAJAN A.; TAYLOR D. A.; MALONE D. T. Effect of cannabidiol in a MK-801-rodent model of aspects of schizophrenia. **Behavioural Brain Research**, v. 22, n. 2, p. 299-308, 2011.

HAFIDA, E. G.; RACHID, S.; HALIMA, G.; NAJIB, K. CBD's potential impact on Parkinson's disease: an updated overview. **Open Medicine (Warsaw)**, v. 19, n. 1, art. 20241075, 2024.

HAZEKAMP A. The Trouble with CBD Oil. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 1, p. 65-72, 2018.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 139-154, 2017.

KOLB B.; SABER H.; FADEL H.; RAJAH G. The endocannabinoid system and stroke: A focused review. **Brain Circulation**, v. 5, p. 1-7, 2019.

KOULI, A.; TORSNEY, K. M.; KUAN, W.-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: STOKER, T. B.; GREENLAND, J. C. (ed.). **Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects** [Internet]. Brisbane: Codon Publications, 2018. Cap. 1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/>. Acesso em 03 de maio de 2025.

LATTANZI S.; TRINKA E.; STRIANO P.; ROCCHI C.; SALVEMINI S.; SILVESTRINI M.; BRIGO F. Highly

Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. **CNS Drugs**, v. 35, p. 265-281, 2021.

LIGRESTI A.; MORIELLO AS; STAROWICZ K; MATIAS I; PISANTI S; De PETROCELLIS L; LAEZZA C; PORTELLA G; BIFULCO M; Di MARZO V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. **J Pharmacol Exp Ther.** v. 318, n. 3, p. 1375-1387, 2006.

LIM, K.; SEE, Y. M.; LEE, J. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 15, n. 4, p. 301–312, 2017.

MCGUIRE P.; ROBSON P.; CUBALA W. J.; VASILE D.; MORRISON P. D.; BARRON R.; TAYLOR A.; WRIGHT S. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 3, p. 225-231, 2018.

MLOST J.; WASIK A.; STAROWICZ K. Role of endocannabinoid system in dopamine signalling within the reward circuits affected by chronic pain. **Pharmacological Research**, v. 143, p. 40-47, 2019.

MORASH, M. G.; NIXON, J.; SHIMODA, L. M. N.; TURNER, H.; STOKES, A. J.; SMALL-HOWARD, A. L.; ELLIS, L. D. 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, p. 907579, 2022.

PALMIERI B.; LAURINO C.; VADALÀ M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. **Clinica Terapeutica**, v. 170, n. 2, p. 93-99, 2019.

PEREZ, Matheus. Papel neuroprotetor do canabidiol em ratos neonatos após transecção do nervo isquiático. 2013. 86 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural) – Universidade Estadual de Campinas, **Instituto de Biologia**, Campinas, 2013. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12733/1619982>. Acesso em: 10 mai. 2025.

PINTORI, N.; CARIA, F.; DE LUCA, M. A.; MILIANO, C. THC and CBD: villain versus hero? Insights into adolescent exposure. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, n. 6, p. 5251, 2023.

POLITIS M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 12, p. 708–722, 2014.

SAWADA, H.; OEDA, T.; KUNO, S.; NOMOTO, M.; YAMAMOTO, K.; YAMAMOTO, M.; HISANAGA, K.; KAWAMURA, T.; AMANTADINE STUDY GROUP. Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. **PLOS ONE**, v. 5, n. 12, art. e15298, 2010.

SINGH, K.; BHUSHAN, B.; CHANCHAL, D. K.; SHARMA, S. K.; RANI, K.; YADAV, M. K.; PORWAL, P.; KUMAR, S.; SHARMA, A.; VIRMANI, T.; KUMAR, G.; NOMAN, A. A. Emerging therapeutic potential of cannabidiol (CBD) in neurological disorders: a comprehensive review. **Behavioral Neurology**, v. 2023, p. 1–16, 2023.

SOUZA, C. F. M.; ALMEIDA, H. C. P.; SOUSA, J. B.; COSTA, P. H.; SILVEIRA, Y. S. S.; BEZERRA, J. C. L. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura.

**Revista Neurociências, São Paulo**, v. 19, n. 4, p. 718–723, 2011.

SOUZA J. D. R.; PACHECO J. C.; ROSSI G. N.; de-PAULO B. O.; ZUARDI A. W.; GUIMARÃES F. S.; HALLAK J. E. C.; CRIPPA J. A.; DOS SANTOS R. G. Adverse Effects of Oral Cannabidiol: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials (2020-2022). **Pharmaceutics**, v.14, n. 12, art. 2598, 2022.

TOLOSA, E.; GARRIDO, A.; SCHOLZ, S. W.; POEWE, W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 5, p. 385-397, 2021.

WATERS C.H.; SETHI K. D.; HAUSER R. A.; MOLHO E.; BERTONI J. M.; ZYDIS SELEGILINE STUDY GROUP. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. **Movement Disorders**, v. 19, n. 4, p. 426-432, 2004.

WERNECK, A. L. S. Doença de Parkinson: etiopatogenia, clínica e terapêutica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 10–19, 2010.

ZAHOOR I.; SHAFI, A.; HAQ, E. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. In: STOKER, T. B.; GREENLAND, J. C. (ed.). **Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects** [Internet]. Brisbane: Codon Publications, 2018. Cap. 7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536726/>. Acesso em: 04 maio 2025.

ZHAO, Y.; ZHANG, Z.; QIN, S.; FAN, W.; LI, W.; LIU, J.; WANG, S.; XU, Z.; ZHAO, M. Acupuncture for Parkinson's Disease: Efficacy Evaluation and Mechanisms in the Dopaminergic Neural Circuit. **Neural Plasticity**, v. 2021, art. 9926445, 2021.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C.; PINTO, J. P.; CHAGAS, M. H. N.; RODRIGUES, G. G. R.; DURSUN, S. M.; TUMAS, V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 8, p. 979–983, 2009.