

**A ADMINISTRAÇÃO DE CBD E NABILONA, PARA A REDUÇÃO DOS
SINTOMAS MOTORES E COGNITIVOS DA DOENÇA DE PARKINSON**

Uma revisão de literatura.

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Goiás Escola de Ciências Médicas e da Vida. Departamento de medicina.

Trabalho apresentado parcialmente na disciplina de trabalho de conclusão do curso como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em medicina em 26/05/2022.

Autor(a) principal: Dra Graziela Torres Blanch.
(Blanch, G.T.)

Coordenadora da área de fisiologia da Escola de Ciências Médicas e da Vida da PUC Goiás.

Autor(a) secundário(a): Gabriel Henrique Martins de Almeida Araújo.
(Araújo, G. H. M. A. de)

Graduando do curso de Bacharel em medicina pela PUC Goiás.

Correspondência:

Graziela Torres Blanch

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Coordenadora da área de fisiologia da Escola de Ciências Médicas e da Vida. R. 235, 15 - Setor Leste Universitário, Goiânia - GO, 74605-050.

Email: gratblanch@gmail.com

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que este trabalho está livre de qualquer conflito de interesses.

**AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTIFICO E
DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E TRANSFERÊNCIA
DE DIREITOS AUTORAIS**

Eu, _____ na
qualidade de autor e titular dos direitos autorais do artigo científico intitulado

_____ autorizo que o trabalho se torna propriedade permanente da RBN que reserva os direitos autorais do artigo publicado, permitindo, entretanto, sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação da fonte, mediante autorização prévia por escrito a publicá-lo gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, na revista científica da RBN.

Declaro ainda que:

O artigo é original, não foi publicado em outro periódico nacional ou internacional, quer seja em parte ou em sua totalidade; não existindo sobre ele qualquer impedimento quanto à sua publicação, especialmente por não infringir as normas reguladoras do direito autoral.

As informações contidas no trabalho são de inteira responsabilidade de seus autores;

Os autores do trabalho estão cientes de que não receberão qualquer tipo de remuneração pela divulgação do referido trabalho na revista.

Por fim, procedo a entrega do presente texto, estando o seu conteúdo já revisado gramaticalmente.

AUTORES

Dra Graziela Torres Blanch

Sr Gabriel Henrique Martins de Almeida Araújo

Goiânia, Goiás, Brasil.

DATA ____ / ____ / _____ .

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) ocupa o 2º lugar no ranking mundial de doenças neurodegenerativas mais prevalentes na população total, e nos últimos 30 anos sua prevalência elevou-se significativamente. O sistema endocanabinoide (SEC), teve sua fisiologia desvendada na década de 90, e sua ação na fisiologia da DP é postulada pela ação anti-inflamatória dos receptores CB2R's presentes nas células gliais que compõem o mesênquima do tecido nervoso e nas células do sistema imunológico, e pela ação antiapoptótica dos receptores CB1R's presentes nos núcleos e fibras de áreas motoras subcorticais. Esse estudo, visa identificar na literatura científica a comprovação da eficácia e segurança do uso de canabinoides como o CBD ou nabilona, sob a ação neuroinflamatória da doença de Parkinson. A revisão de literatura foi realizada através de uma busca nas bases de dados do Pubmed, Lilacs, Cochrane library, periódicos da CAPES, Medline e BIREME, e utilizou os seguintes descritores de palavras-chave: CBD, nabilone e Parkinson disease. Os estudos analisados, demonstraram que o uso de canabinoides mostrou-se seguro, com uma baixa ocorrência de eventos adversos ao uso dessas substâncias, com o uso de CANABIDIOL (CBD), sendo o mais bem tolerado. Contudo, ainda é inconclusiva à eficácia tanto da nabilona quanto do CBD, na redução dos sintomas motores ou cognitivos da doença de Parkinson.

Palavras-chave: CBD. Nabilona. Parkinson.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) occupies the 2nd place in the world ranking of the most prevalent neurodegenerative diseases in the total population, and in the last 30 years its prevalence has increased significantly. The endocannabinoid system (ECS) had its physiology revealed in the 1990s, and its action in the physiology of PD is postulated by the anti-inflammatory action of CB2R's receptors present in glial cells that make up the mesenchyme of nervous tissue and in the cells of the immune system, and by the anti-apoptotic action of the CB1R's receptors present in the nuclei and fibers of subcortical motor areas. This study aims to identify in the scientific literature evidence of the efficacy and safety of the use of cannabinoids such as CBD or nabilone, under the neuroinflammatory action of Parkinson's disease. The literature review was carried out through a search in the databases of Pubmed, Lilacs, Cochrane library, CAPES, Medline and BIREME journals, and used the following keyword descriptors: CBD, nabilone and Parkinson disease. The studies analyzed, showed that the use of cannabinoids was safe, with a low occurrence of adverse events to the use of these substances, with the use of CANABIDIOL (CBD) being the best tolerated. However, it is still inconclusive on the effectiveness of both nabilone and CBD in reducing the motor or cognitive symptoms of Parkinson's disease.

Keywords: CBD. Nabilone. Parkinson.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) ocupa o 2º lugar no ranking mundial de doenças neurodegenerativas mais prevalentes na população total, e nos últimos 30 anos sua prevalência elevou-se significativamente (1). Alguns fatores estão ligados à essa elevação de novos casos, mas a inversão da pirâmide etária sozinha, não explica esse aumento. A melhora no acesso aos serviços de saúde e a maior sensibilidade dos atuais métodos para diagnóstico da DP, são alguns pontos que também explicam (2,3).

A DP é uma doença neurodegenerativa, sua fisiopatologia está associada as sinucleínas, um grupo de proteínas que se precipitam e agregam-se aos neurônios dopaminérgicos do tecido nervoso, formando os corpos de Lewy. Esses agregados proteicos, se acumulam predominantemente nos tecidos de neurotransmissão dopaminérgica, principalmente nas áreas motoras dos núcleos da base e tronco encefálico(1,2). Essas regiões, possuem fisiologicamente, uma coloração enegrecida, causada pelo acúmulo de metabólitos de dopamina e outras amins endógenas. As regiões afetadas pela agregação proteica, sofrem com necrose tecidual, tornando-se descoloridas (4).

A clínica é amplamente conhecida e sua maior característica é o acometimento motor, uma vez que grande parte das estruturas que são atacadas pela DP possuem fibras nervosas que promovem a movimentação musculoesquelética(COORAY; GUPTA; SUPHIOGLU, 2020). A instalação é insidiosa e os principais sintomas motores são: tremores de repouso, bradicinesia, distúrbios da marcha e equilíbrio, rigidez muscular, sinal da roda dentada e astenia de causa desconhecida aos pequenos e médios esforços ((5) Já o declínio cognitivo, é caracterizado por um quadro de demência e distúrbios do sono, especificamente do sono REM, que é o último estágio do ciclo do sono, em que ocorrem os sonhos. No sono REM, os neurônios motores são bloqueados pelo cérebro para não haver repetição dos movimentos do sonho. A demência se instala em aproximadamente 30% dos pacientes afetados pela DP, e inicia-se com disfunções da fala e comprometimento visual e espacial, levando a situações em que o paciente se perde de sua própria casa com frequência (6).

O sistema endocanabinoide (SEC), teve sua fisiologia desvendada na década de 90, porém, o uso de canabinoides exógenos ultrapassa a barreira milenar na medicina alternativa (7). O delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) é o principal fitocanbinoide de ação psicoativa que é extraído da Cannabis Sativa, já o Canabidiol (CBD), extraído da mesma planta, mostrou-se um princípio ativo com efeitos adversos de menor intensidade, e menor interferência no sistema nervoso central (SNC). A nabilona é uma molécula sintética, análoga ao THC, com efeito potencializado e ação mais prolongada, com grande ativação dos receptores celulares do SEC humano, principalmente o CB2R (8). O SEC, é composto por receptores do tipo 7TM, presentes na membrana celular de diversas células do corpo, e os locais com a fisiologia melhor esclarecida são sistema imunológico presente em tecidos de produção e maturação de células do sistema imune incluindo baço, timo e tonsilas e sistema nervoso central, principalmente na substância nigra pars reticulada, globo pálido medial e lateral,

hipocampo (especialmente no giro denteado), cerebelo e alguns locais do córtex cerebral. Os receptores conhecidos são o CB1R, presente no SNC, e CB2R, presente no sistema imunológico (4,7).

A ação do SEC na fisiologia da DP é postulada pela ação anti-inflamatória dos receptores CB2R's presentes nas células gliais que compõem o mesênquima do tecido nervoso. Essa ativação está relacionada à via sinalizadora da inflamação, que possui receptores correspondentes em células como linfócitos T e B, células NK e mastócitos (9). Além disso, estudos demonstraram que a ativação dos receptores CB1R's, estimula uma baixa dos quadros de apoptoses dos neurônios dopaminérgicos, induzidos pelo quadro de degeneração da DP causado por neurotoxinas como a 6-hidroxidopamina e a toxina MPP+ indutora ao parkinsonismo (4).

A atual revisão, visa mensurar a eficácia da administração de canabinoides extraídos da Cannabis Sativa e aqueles sintéticos, na redução de sintomas motores e cognitivos da DP. Além disso, esse estudo buscou avaliar a intensidade e segurança dos efeitos colaterais, qual o melhor canabinoide e a dosagem ideal para o tratamento da DP.

OBJETIVOS

Verificar na literatura científica a comprovação da eficácia e segurança do uso de canabinoides como o CBD ou nabilona, sob a ação neuroinflamatória da doença de Parkinson.

MÉTODOLOGIA

O presente artigo, trata-se de uma revisão da literatura, realizada através de uma busca nas bases de dados do Pubmed, Lilacs, Cochrane library, periódicos da CAPES, Medline e BIREME, realizada nos dias 15 de janeiro e 28 de abril de 2022. Os estudos foram selecionados utilizando a ferramenta da colaboração Cochrane para avaliar a qualidade metodológica dos artigos científicos. A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores de palavras-chave: CBD, nabilone e Parkinson disease, combinados ao vocabulário estruturado do *medical subject headings* (mesh) para Pumed e descritores em ciências da saúde (decs) para Lilacs. Os filtros selecionados foram: o intervalo de publicação de janeiro de 1990 a abril de 2022, estudos publicados em inglês ou português, estudos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado e ensaio clínico randomizado.

Foram incluídos todos os estudos encontrados que associaram os efeitos de um protocolo bem estruturado de administração de CBD ou nabilona em pessoas com DP, além disso, também foram eleitos os ensaios que possuíam um desfecho de segurança do uso e um resultado válido pela metodologia. Utilizou-se para os critérios de exclusão, os estudos que realizaram a administração de CBD ou nabilona em animais ou modelos in-vitro e estudos que não envolviam a administração de canabinoides. A análise avaliou os artigos levantados pela busca de acordo aos cinco domínios: tipos de randomização; análise por intenção de tratar; parada precoce por benefício; descrição seletiva do desfecho; escala validada. O risco de viés foi

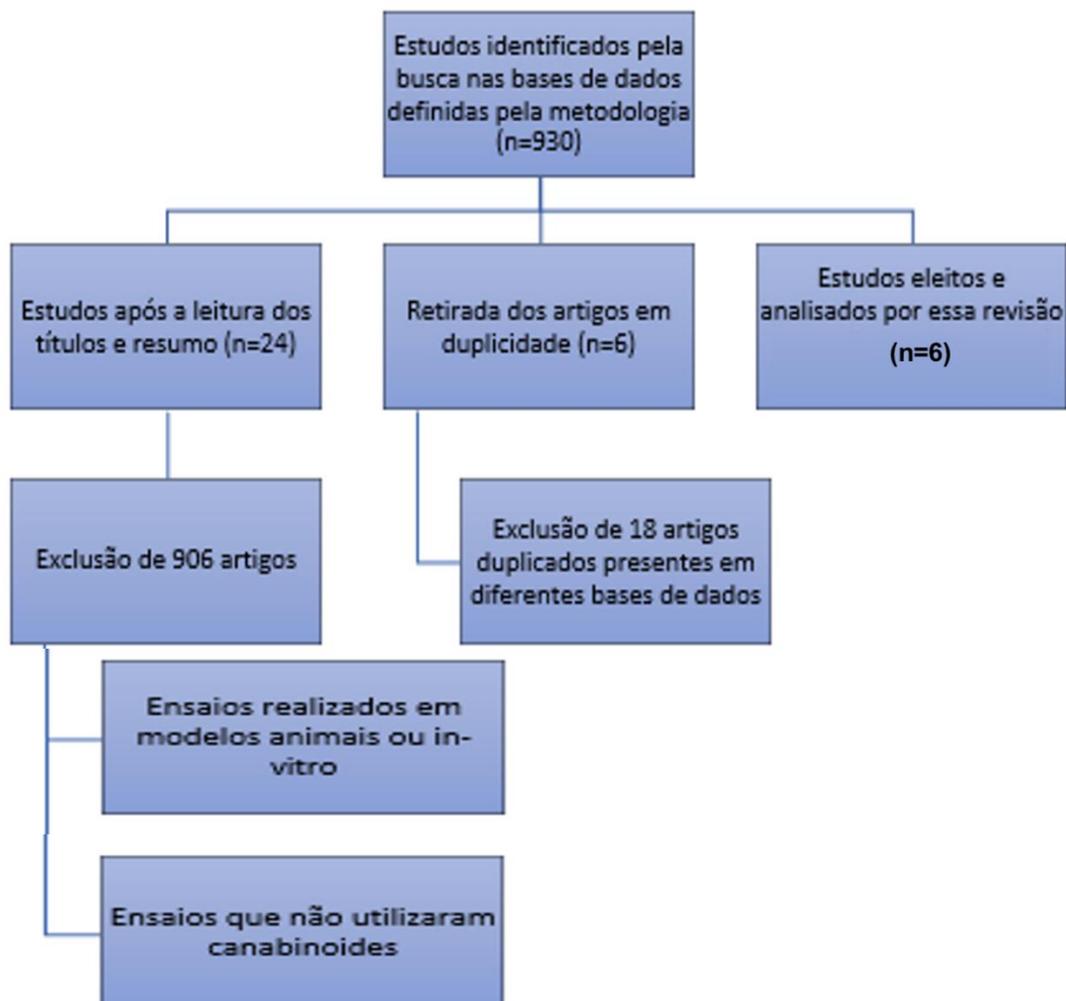
categorizado em “baixo risco de viés” quando forem bem claros nestes domínios, “alto risco de viés” quando não mencionados e “incerto risco de viés” se existir a informação, mas sem clareza. Os estudos encontrados foram categorizados segundo título, resumo e critérios de elegibilidade, como autores, delineamento do estudo, ano de publicação, forma de administração, método de avaliação dos resultados e quantidade da amostra analisada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento dos estudos nas bases de referência da literatura, revelou 930 artigos publicados, e após a leitura do título e resumos, apenas 24 se tratavam da administração de canabinoides para os sintomas da DP. Foi realizada a análise dos textos e foram excluídos os textos em duplicidade e os ensaios clínicos ainda não finalizados, restando apenas 6 estudos elegíveis para realizar esta revisão. O fluxograma 1 apresenta em detalhes a seleção dos artigos. Os estudos analisados, ocorreram em 3 países, com uma amostra total de 183 pacientes portadoras de DP. O Brasil foi o país com a maior quantidade de publicações (4 estudos). Com relação ao canabinoide de escolha, o CBD, foi mais utilizado por sua baixa ação psicoativa no SNC e menor chance de dependência quando comparado ao fármaco sintético nabilona (10). A dosagem de CBD, variou de 20mg a 300mg, sendo a dose de 100 à 150mg a mais utilizada (estudos).

Os estudos aferiram a ação dos canabinoides de maneiras diferentes, em 5 dos 6 estudos analisados, a avaliação dos sintomas foi realizada pela escala unificada de classificação da doença de Parkinson, cuja a sigla em inglês é UPDRS. Essa é a escala padrão ouro para diagnóstico e evolução clínica da DP e é dividida em quatro domínios, esses que analisam, aspectos não motores da vida diária, aspectos motores da vida diária, avaliação motora e estadiamento das complicações motoras (11). O questionário da doença de Parkinson (PDQ-39), também é uma escala de avaliação da DP, mas esse sistema ajuda a mensurar a qualidade de vida (12) de um paciente que já recebeu o diagnóstico de DP. Entre 5 artigos que utilizaram a UPDRS, 4 deles, não observaram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo e o que recebia a medicação com base na UPDRS. O estudo de PEBALL et al. observou uma melhora nessa escala clínica com o uso de canabinoides, mais especificamente, a nabilona na concentração de 2mg. A tabela 1 mostra a dosagem de canabinoides utilizada e os resultados em relação ao UPDRS, PDQ-39 e a escala de VAMS.

Fluxograma 1. Detalhes da seleção dos artigos analisados



O ensaio duplo cego exploratório realizado por CHAGAS et al. no Brasil, buscou avaliar a ação de duas formulações de CBD, de 75 e 300mg, no tratamento dos sintomas motores e cognitivos da DP que durou 6 semanas. Os pesquisadores observaram que as médias do escore da UPDRS entre os três grupos, não obteve uma diferença estatisticamente significativa. Já a média do escore do PDQ39, obteve uma diferença importante entre o grupo que recebeu a formulação de CBD em 300mg, e o grupo placebo.

O estudo de DE FARIA et al. também realizado no Brasil, se destaca pela metodologia de análise dos efeitos da administração aguda de CBD na concentração de 300mg em pó, para sintomas motores e cognitivos de pacientes com DP. Esse estudo criou uma situação de estresse, metodologia conhecida em inglês como Simulated Public Speaking Test (SPST), e utilizou da Escala Analógica do Humor (conhecida em inglês pela sigla, VAMS), acelerômetros e análise de psicólogos e neurologistas, para avaliar o nível de estresse causado e como a dose de CBD afetou os pacientes desse estudo. A análise das médias do escore da VAMS referidas pelos pacientes, tiveram uma diferença estatística importante entre os pacientes do grupo placebo, e os que receberam o CBD. Variáveis motoras captadas por acelerômetros, apresentaram uma diferença estatística positiva pro uso de CBD para reduzir os sintomas motores.

Em uma linha semelhante ao estudo de DE FARIA et al. CRIPPA et al., 2022, realizou um ensaio duplo cego controlado por placebo que buscou avaliar a ação da administração de CBD em um experimento de indução ao estresse em

Tabela 1. Apresentação dos estudos e seus respectivos resultados em relação ao emprego de canabinoides e a melhora dos sintomas motores e cognitivos

ESTUDO	Droga utilizada		Escala clínica analisada		
	Canabinoide	Dosagem	UPDRS	PDQ - 39	VAMS
CHAGAS et al.	CANABIDIOL (CBD)	75mg e 300mg	Nenhuma diferença estatística entre os grupos medicados e o placebo.	Diferença estatística, demonstrando melhora com uso de CBD apenas na dosagem de 300mg.	—
CRIPPA et al.	CANABIDIOL (CBD)	150mg em pó e 150 mg diluído em óleo de milho	—	—	A escala demonstrou pouca diferença estatística entre o experimento final e a análise inicial dos pacientes.
DE ALMEIDA, C. M. O. et al.	CANABIDIOL (CBD)	75mg e 300mg	Apesar do domínio 2, ter demonstrado uma diferença estatística importante entre o grupo placebo e o medicado, a UPDRS total não inferiu melhora	—	—
DE FARIA et al.	CANABIDIOL (CBD)	300mg	Pouca diferença estatística entre os grupos placebo e medicado.	—	Melhora no quadro de ansiedade induzida e de tremores.
LEEHEY et al.	CANABIDIOL (CBD) E TETRAHIDROCANABINOL (TCH)	20 a 25mg ou 5mg por Kg do pcte	Houve melhora estatística no domínio 2, e na qualidade de sono. Domínios motores não tiveram melhora.	—	—
PEBALL et al.	NABILONA	1 a 2mg	Houve uma diferença estatística importante entre o grupo placebo e o medicado.	—	—

Legenda: PDQ-39 (Questionário da Doença de Parkinson), VAMS (escala analógica visual do Humor), UPDRS (escala unificada de estadiamento da doença de parkinson), — o estudo não utilizou a escala

pacientes saudáveis. O estudo utilizou duas formulações de CBD, em pó e diluído em óleo de milho, ambas com 150mg de concentração, que foram administradas por via oral. O estudo também se baseou na técnica de SPST, e a resposta do paciente foi auto referida pela escala de VAMs. Esse estudo observou que nenhuma das formulações obtiveram uma alteração na estimulação emocional da amostra analisada, o CBD agiu no perfil de U invertido na ansiedade induzida. A

biodisponibilidade do CBD foi melhor quando diluído em óleo vegetal, concordando com estudos anteriores (15). Os pesquisadores concluem que a coleta de amostras de sangue após o teste SPST, pode ter alterado o nível de ansiedade de alguns pacientes, diminuindo o efeito do CBD.

LEEHEY et al. realizaram um ensaio aberto de escala de dose pra analisar a segurança e tolerabilidade da administração de CBD em pacientes portadores de DP. A pesquisa começou com uma formulação de 100mg de CBD sendo administrado a uma dose de 5mg/kg/dia, até atingir a dose desejada de 20 a 25mg/kg/dia. Esse estudo começou com uma amostra de 15 participantes, mas 2 desistiram por exacerbação dos eventos adversos, restando apenas 13, dos quais apenas 10 participaram do grupo que buscou estabelecer a tolerabilidade do CBD. O estudo durou 5 semanas e ao final observaram na análise de tolerabilidade, a dose máxima média foi de 16mg/kg/dia. Os eventos adversos foram de baixa intensidade e transitórios, e desapareceram com o fim do estudo. Não houve dependência ou crises abstinência nas dosagens estabelecidas para cada paciente. Houve uma diminuição importante na média do escore UPDRS de 24%. Houve uma melhora nos sintomas cognitivos segundo a escala de tempo de sono noturno ou em inglês, sleep night time (SCOPA-SLEEP). Sintomas motores como discinesia induzida pelo uso de L-Dopa, síndrome das pernas inquietas e cognitivos como distúrbios do sono REM, não demonstraram melhora com o uso do CBD.

PEBALL et al., realizaram um estudo em 2020 que buscou analisar o efeito da nabilona nos sintomas não motores da DP, trazendo detalhes da administração de canabinoides e o efeito causado na média do escore do primeiro domínio da UPDRS, que aborda justamente a cognição. O estudo foi realizado em duas fases, sendo a primeira, uma fase de administração aberta de nabilona para todos os participantes, e então uma fase de randomização, com a divisão da amostra em dois grupos, um que recebeu um placebo e outro a nabilona. Na análise inicial, antes da randomização, a média do escore UPDRS total, melhorou estatisticamente em relação a análise na admissão. Na última análise, o grupo placebo teve uma piora no escore importante UPDRS-1 em relação ao grupo que recebeu a nabilona. Já o grupo medicado, não obteve diferença estatística, tanto do UPDRS-1, quanto do total em relação a análise realizada antes da randomização. Esse estudo, encontrou uma melhora nos quadros de estigma e auto percepção da doença com a administração de Nabilona, sem encontrar efeito adversos intensos que obrigariam a parada do estudo.

Em 2021, DE ALMEIDA, C. M. O. et al., realizaram um ensaio clínico de fase II/III com pacientes portadores de DP, que apresentavam distúrbios do sono de movimento ocular rápido em inglês, *rapid eye movement* (REM), um dos distúrbios não motores mais frequentes nessa doença. O canabinoide de escolha foi o CBD de 300mg, administrado por 12 semanas. Os resultados apontaram para uma baixa diferença estatística entre a ocorrência por noite de distúrbios de sono REM entre o grupo que recebeu CBD e o placebo. Contudo, houve uma melhora referida pelos pacientes, na qualidade do sono durante as 12 semanas de estudo. O estudo demonstrou uma frequência de eventos adversos semelhante ao do grupo placebo, demonstrando que o CBD é muito bem tolerado e com baixos riscos. Esse foi o

primeiro estudo de fase II/III envolvendo CBD e distúrbios do sono REM em pacientes com DP já realizado.

CONCLUSÃO

A DP é uma doença neurodegenerativa de grande complexidade e que tem opções terapêuticas limitadas como a farmacológica que é representada pela LevoDopa, e as cirurgias de estimulação profunda da substância Nigra(16). O uso de canabinoides mostrou-se seguro, com uma baixa ocorrência de eventos adversos ao uso dessas substâncias, com o uso de CANABIDIOL (CBD), sendo o mais bem tolerado. Os eventos relatados foram na maior parte relacionados ao aparelho digestivo, como náuseas, anorexia e quadros leves de diarreia (17). Também se infere que os canabinoides têm uma baixa interação medicamentosa com outros fármacos psicotrópicos. Contudo, ainda é inconclusiva à eficácia tanto da nabiona quanto do CBD, na redução dos sintomas motores ou cognitivos da doença de Parkinson (18). Diversos estudos relataram melhora em alguns aspectos da síndrome da doença de Parkinson como; maior qualidade do sono, diminuição dos episódios de crises de ansiedade, queda da intensidade dos tremores em situações de estresse induzido; contudo, ao analisar as escalas de avaliação clínica de pacientes com DP, como a UPDRS ou a PDQ 39, não há sinais de melhora do quadro motor ou cognitivo.

Apesar dos dados apresentados, os estudos apresentam limitações que precisam ser melhor analisadas. COORAY; GUPTA; SUPHIOGLU et al aponta que a presença de receptores CB1R em áreas motoras do sistema nervoso central estimula uma baixa dos quadros de apoptoses dos neurônios dopaminérgicos, induzidos ao quadro de degeneração da DP por neurotoxinas como a 6-hidroxidopamina e a toxina MPP+ indutora ao parkinsonismo. E além disso, ainda não foram publicados os resultados de 4 ensaios em andamento, que podem elucidar melhor a eficácia dos canabinoide no tratamento da DP. É necessário que os próximos estudos sem baseiem nas dosagens que obtiveram melhores resultados nos estudos anteriores, e o tempo de administração desses fármacos deve ser aumentado, para que se observe os efeitos do uso a longo prazo na fisiologia da DP, e por fim, definir se essa classe pode ser adicionada ao tratamento com segurança de eficácia e tolerabilidade.

LIMITAÇÕES

Essa revisão possui algumas limitações. A prescrição de canabinoides para o tratamento de doenças neurológicas como a DP é uma possibilidade relativamente nova, e os estudos que analisam a eficácia e segurança do emprego dessa classe de fármacos ainda são escassos na literatura(4). Além disso, os estudos apresentam metodologias diferentes e formas diversificadas para analisar os resultados, o que se observa na aplicação de uma única dose nos dois estudos (13,14) que utilizaram a técnica de simulação de discurso em público (SPST), enquanto alguns (17) realizaram estudos do tipo ensaio clínico aberto ou fechados e controlados por placebo como (18–20). Todos os estudos, concluíram que o tamanho das amostras utilizadas e o tempo de administração dos canabinoides, não lhes permitiram realizar inferências quanto aos resultados. A tabela 2 demonstra o delineamento e tempo de realização de cada estudo analisado por essa revisão.

Tabela 2. Características dos estudos analisados.

Estudo	País	Tipo de estudo	Canabinoide administrado	Tempo do estudo
CHAGAS et a	Brasil	Ensaio clínico fase 2 duplo cego exploratório	CBD 75mg, CBD 200mg e placebo	6 semanas
CRIPPA et al.	Brasil	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, desenho de grupos paralelos	CBD 150mg em pó e 150 mg diluído em óleo de milho	1 doa
DE ALMEIDA, C. M. O. et al.	Brasil	Estudo de fase II/III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos com um 12 semanas de intervenção	CBD 75mg, CBD 300mg e placebo	12 semanas
DE FARIA et al.	Brasil	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e cruzado.	CBD 300mg em pó	15 dias
LEEHEY, M. A. et al.	Estados Unidos	Ensaio aberto de escala de dose, pra análise de segurança e tolerabilidade	CBD de 100mg, na dosagem de 5mg/kg/dia até 25mg/kg/dia ou até a dose máxima tolerada	5 semanas
PEBALL et al.	Austria	Estudo monocêntrico de fase II, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de grupos paralelos, enriquecido de retirada de inscrição	Nabilona 0,25mg até 2mg	5 semanas

Legenda: CBD (CANABIDIOL), VAMS (escala visual análoga) UPDRS (escala unificada de estadiamento da doença de parkinson)

REFERÊNCIAS

1. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 46, *Neuroepidemiology*. S. Karger AG; 2016. p. 292–300.
2. Silva TP da, Carvalho CRA de. Doença de Parkinson: o tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e dos idosos. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional* [Internet]. 2019 May 6 [cited 2022 Apr 14];27(2):331–44. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2526-89102019000200331&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
3. Peternella FMN, Marcon SS. Descobrimos a Doença de Parkinson: impacto para o parkinsoniano e seu familiar. *Revista Brasileira de Enfermagem* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Apr 14];62(1):25–31. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672009000100004&lng=pt&tlng=pt
4. 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. 2035; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>
5. Machado A, Ramos De Morais C, Campos M. Sinais e Sintomas Motores da Doença de Parkinson: Caracterização, Tratamento e Quantificação. 2017; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/318649724>
6. Melo LM, Barbosa ER, Caramelli P. Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* [Internet]. 2007 [cited 2022 Apr 14];34(4):176–83. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832007000400003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
7. Maroon J, Bost J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. Vol. 9, *Surgical Neurology International*. Scientific Scholar; 2018.
8. Lessa MA, Cavalcanti IL, Figueiredo NV. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. *Revista Dor* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 14];17(1):47–51. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20160012>
9. Bisogno T, Marzo V di. Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Role in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Disorders. Vol. 9, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*. 2010.
10. António J, Ribeiro C, Fernando Pessoa U. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas.
11. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. MDS-UPDRS Official MDS Portuguese Translation [Internet]. 2016. Available from: www.movementdisorders.org/ratingscales@movementdisorders.org

12. Souza RG, Borges V, Cesar De Azevedo Silva SM, Ferraz HB. PDQ-39-(Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. Vol. 65, Arq Neuropsiquiatr. 2007.
13. de Faria SM, de Morais Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JEC, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology*. 2020 Feb 1;34(2):189–96.
14. Crippa JA, Pereira Junior LC, Pereira LC, Zimmermann PM, Brum Junior L, Rechia LM, et al. Effect of two oral formulations of cannabidiol on responses to emotional stimuli in healthy human volunteers: pharmaceutical vehicle matters. *Brazilian Journal of Psychiatry [Internet]*. 2022 Feb [cited 2022 Apr 14];44(1):15–20. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462022000100015&tlng=en
15. Winter H, Ginsberg A, Egizi E, Eröndü N, Whitney K, Pauli E, et al. Effect of a high-calorie, high-fat meal on the bioavailability and pharmacokinetics of PA-824 in healthy adult subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Nov;57(11):5516–20.
16. Melo LM, Reis Barbosa E, Caramelli P. Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment.
17. Leehey MA, Liu Y, Hart F, Epstein C, Cook M, Sillau S, et al. Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2020 Dec 1;5(4):326–36.
18. de Almeida CMO, Brito MMC, Bosaipo NB, Pimentel A v., Tumas V, Zuardi AW, et al. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Movement Disorders*. 2021 Jul 1;36(7):1711–5.
19. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2014 Nov 1;28(11):1088–92.
20. Peball M, Krismer F, Knaus HG, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, et al. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. *Annals of Neurology*. 2020 Oct 1;88(4):712–22.