



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

VICTOR MARQUES MAIA

**EFEITOS DO USO DE CANABINÓIDES PARA TRATAMENTO DE
SINTOMAS MOTORES E NÃO – MOTORES EM PACIENTES COM
DOEÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2021

Victor Marques Maia

**EFEITOS DO USO DE CANABINÓIDES PARA TRATAMENTO DE
SINTOMAS MOTORES E NÃO – MOTORES EM PACIENTES COM
DOEÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública como requisito parcial para
aprovação no 4º ano.

Orientadora: Roberta Borges Gomes Kauark.

Salvador

2021

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Parkinson (DP), é a segunda mais prevalente doença neurodegenerativa no mundo, e a principal causa de parkinsonismo. A apresentação clínica da doença é caracterizada por bradicinesia, tremor e rigidez, associado a sintomas não – motores, como distúrbios do sono, comprometimento cognitivo, distúrbios do humor, disfunções autonômicas, e outras. Apesar do arcabouço farmacológico utilizado no tratamento da DP, é notório as limitações ao longo do curso da doença, e por isso novas opções farmacológicas veem sendo propostas, dentre estas, destacam – se os canabinóides⁵. **OBJETIVO:** Analisar os efeitos do uso de canabióides sobre as manifestações motoras e não motoras de pacientes com DP. **MATERIAL E MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão sistemática. Foram incluídos artigos que tivessem como desenho de estudo Ensaio Clínicos Randomizados realizados com pacientes acima de 18 anos, que tinham como objetivo analisar os efeitos dos canabinóides nas alterações motoras e não motoras em pacientes com DP. Foram excluídos da seleção estudos inconclusos, artigos que obtivessem menos de 75% dos parâmetros definidos pelo *Consolidated Standards of Reporting Trial* (CONSORT) e artigo com idioma que não fosse inglês ou português. **RESULTADOS:** Foram incluídos na revisão quatro artigos científicos, somando um total de cento e doze pacientes, com uma mediana de idade de 65,28 anos. Dentre os quatro artigos selecionados, dois foram produzidos no Brasil, um na Áustria e um no Reino Unido, com tempo de estudo variando entre 30– 44 dias, com predominância de 30 dias. Os resultados demonstram um possível efeito positivo sobre os sintomas não-motores, especificamente os sintomas de ansiedade e ciclo do sono. Entretanto deve–se ressaltar as diferenças metodológicas e o número amostral reduzido em todos os artigos selecionados. **CONCLUSÃO:** Com base nos resultados deste estudo é possível identificar um possível efeito terapêutico positivo dos canabinóides sobre os sintomas não – motores, que apesar de negligenciados por muito tempo, interferem de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes. Essas evidências iniciais, apontam para um possível uso dos canabinóides como drogas adjuvantes no tratamento da DP.

Palavras chave: Doença de Parkison,; Canabinóides; Cannabis.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disease in the world, and the main cause of parkinsonism. The clinical presentation of the disease is characterized by bradykinesia, tremor and rigidity, associated with non-motor symptoms, such as sleep disorders, cognitive impairment, mood disorders, autonomic dysfunctions, and others. Despite the pharmacological framework used in the treatment of PD, the limitations throughout the course of the disease are notorious, and therefore new pharmacological options have been proposed, among which the cannabinoids stand out. **OBJECTIVE:** To analyze the effects of cannabiod use on motor and non-motor manifestations in patients with PD. **MATERIAL AND METHODS:** A systematic review was performed using the PRISMA model. Articles that had as study design Randomized Clinical Trials carried out with patients over 18 years of age, which aimed to analyze the effects of cannabinoids on motor and non-motor alterations in patients with PD, were included. Unfinished studies, articles that obtained less than 75% of the parameters defined by the Consolidated Standards of Reporting Trial (CONSORT) and articles in a language other than English or Portuguese were excluded from the selection. **RESULTS:** Four scientific articles were included in the review, with a total of one hundred and twelve patients, with a median age of 65.28 years. Among the four selected articles, two were produced in Brazil, one in Austria and one in the United Kingdom, with study time varying between 30–44 days, with a predominance of 30 days. The results demonstrate a possible positive effect on non-motor symptoms, specifically anxiety and sleep cycle symptoms. However, the methodological differences and the reduced sample size in all selected articles should be highlighted. **CONCLUSION:** Based on the results of this study, it is possible to identify a possible positive therapeutic effect of cannabinoids on non-motor symptoms, which, despite being neglected for a long time, negatively affect the quality of life of patients. This initial evidence points to a possible use of cannabinoids as adjuvant drugs in the treatment of PD.

Keywords: Parkinson's Disease; Cannabinoids; Cannabis.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| RESUMO | 3 |
| 1. INTRODUÇÃO | 6 |
| 2. OBJETIVOS..... | 7 |
| 2.1. Objetivo geral | 7 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA..... | 8 |
| 4. MÉTODOS..... | 13 |
| 4.1. Desenho de estudo | 13 |
| 4.2. Estratégia de Busca | 13 |
| 4.3. Critérios de Inclusão | 13 |
| 4.4. Critérios de Exclusão | 14 |
| 4.5. Seleção de estudos e coleta de dados | 14 |
| 5. RESULTADOS..... | 15 |
| 5.1. Seleção dos estudos | 15 |
| 5.2. Estudos selecionados | 19 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 21 |
| 7. CONCLUSÃO | 24 |
| REFERÊNCIAS | 25 |

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), é a segunda mais prevalente doença neurodegenerativa no mundo, e a principal causa de parkinsonismo¹. Estudos mostram que entre 2005 e 2030, o número de pacientes com doença de Parkinson duplicará², o que pode ser explicado pelos avanços terapêuticos e pelo aumento na expectativa de vida, tendo em vista que essa doença se apresenta mais comumente a partir de 60 anos³.

Sua patogenia é explicada principalmente pela degeneração dopaminérgica em partes específicas da substância nigra associada a depósitos difusos de proteínas α – sinucleína⁴. Esse achado histopatológico explica a apresentação clínica da doença, que é caracterizada por bradicinesia, tremor e rigidez, associado a sintomas não – motores, como distúrbios do sono, comprometimento cognitivo, distúrbios do humor, disfunções autonômicas, e outras⁵. Devido a diversidade dos sintomas e sua irreversibilidade, o tratamento da DP conta com estratégias não – farmacológicas e farmacológicas, que buscam retardar o avançar da doença. Dentre as estratégias farmacológicas, destacam – se o uso da levodopa, agonistas dopaminérgicos, os inibidores da MAO - B, inibidores da COMT e anticolinérgicos⁶. Apesar do arcabouço farmacológico utilizado no tratamento da DP, é notório as limitações ao longo do curso da doença, e por isso novas opções farmacológicas veem sendo propostas, dentre estas, destacam – se os canabinóides⁵.

O sistema endocanabinóide é formado pelos receptores canabinóides, seus ligantes e pelas enzimas que os sintetizam e metabolizam, podendo ser encontrados largamente no sistema nervoso, incluindo os gânglios da base⁷. Somado a esse conhecimento neurofisiológico, diversos estudos veem propondo os efeitos benéficos no uso dos canabinóides, como Tetra – hidrocannabinol (THC), Canabidiol (CBD) e a Nabilona, em distúrbios do movimento, incluindo a DP, principalmente nos sintomas autonômicos⁸. Portanto, este trabalho visa entender os possíveis benefícios dessa droga sobre esses sintomas, tornando – se uma fonte de esclarecimento para pacientes e profissionais da saúde sobre um tema pouco abordado e que promove bastante dúvidas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Analisar os efeitos do uso de canabinóides sobre as manifestações motoras e não motoras de pacientes com DP

3. REVISÃO DA LITERATURA

A DP é a segunda principal doença neurodegenerativa em todo o mundo⁹, perdendo somente para a Doença de Alzheimer, sendo prevalente principalmente em pessoas a partir de 60 anos, em especial homens². A etiopatogênese é multifatorial, e envolve fatores genéticos, comportamentais, como injúrias cerebrais anteriores, exposição a pesticidas, consumo de álcool, câncer¹⁰, e condições imunológicas¹¹. A compreensão quanto a fisiopatologia, a clínica e o tratamento da DP vem avançando significativamente nos dias atuais. Para esses fins, foi essencial a compreensão dos circuitos formadores dos gânglios da base, e os neurotransmissores envolvidos nesse sistema¹².

Os gânglios da base são estruturas subcorticais envolvidas no controle e aprendizado motor, e estão diretamente afetados na DP, em especial a substância nigra. Ao longo do tempo, observou-se que, mais do que isso, os gânglios da base possuem uma função de refinamento motor, o que justifica a alteração do movimento presente na DP. Anatomicamente, essa estrutura é formada pelo Globo Pálido e pelo Striatum, estrutura formada pela combinação do Putâmen e do Núcleo Caudado¹³.

Na DP há uma perda neuronal em áreas específicas da substância nigra associado a um acúmulo da proteína intracelular alfa – sinucleína, um oligômero proteico, gerando lesões em neurônios dopaminérgicos que se projetam desde a substância nigra até os núcleos caudado do putâmen^{14,15}. Essas lesões afetam diretamente as vias direta e indireta, que são responsáveis pela modulação do movimento¹².

O que ocorre na DP é que há uma hiperatividade da via inibitória indireta, mediada por receptores estriatais dopaminérgicos D2, enquanto a via inibitória direta, mediada por receptores estriatais dopaminérgicos D1, está hipoativa. Esse desbalanço, promove uma inibição no estímulo pálido – talâmico, gerando uma supressão da via tálamo – cortico – espinhal, culminando em sintomas motores clássicos da DP¹⁶. Dentre esses sintomas, destaca-se a bradicinesia, rigidez e tremor, associados aos sintomas não motores⁵.

Os sintomas motores possuem um padrão de progressão não linear. Essa evolução tende a ser mais rápida em pacientes em estágios iniciais da doença, quando comparados àqueles que possuem um maior tempo de doença^{17,18}. Em estudo longitudinal, Louis et al (1999)¹⁹ avaliou a taxa de evolução dos sintomas motores em 237 pacientes com DP ao longo de 8 anos, encontrando resultados que mostraram um aumento anual de 1,5% nos escores motores gerais, e um taxa de 3,6% naqueles que morreram durante o acompanhamento.

Quando analisado de forma categorizada, o autor observou uma taxa de progressão similar para a bradicinesia, rigidez, e distúrbios da marcha (2% - 3.1%), ao contrário do tremor, que manteve uma taxa de evolução constante ao longo do tempo¹⁹. Em contrapartida, Schupbach et al (2015)²⁰ avaliou a progressão dos sintomas motores em pacientes recém diagnosticados e não tratados ao longo de 12 meses, constatando uma maior velocidade na progressão da rigidez quando comparado com a bradicinesia e o tremor.

A explicação para esse padrão não linear na progressão dos sintomas, se deve ao fato que, pacientes que possuem o tremor como sintoma prevalente, possuem uma melhor preservação das vias nigro – estriatais, acarretando numa progressão mais lenta, ao passo que, em pacientes com padrão acinético – rígido ocorre uma progressão mais rápida, podendo ser explicada pela perda grave de células na Substância Nigra Pars Compacta²¹. Somado a isso, evidências sugerem que a redução na densidade de transportadores dopaminérgicos estriatais estão estritamente relacionados ao grau da rigidez e/ou bradicinesia, mas não do tremor^{22,23}.

Na última década uma maior atenção vem sendo dada para os sintomas não – motores, tendo em vista seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas não – motores podem variar, mas destacam – se distúrbios do sono, neuropsiquiátricos, sintomas autonômicos, distúrbios cognitivos, distúrbios gastrointestinais e sintomas álgicos⁵. Os sintomas não – motores podem preceder a manifestação motora em anos, o que pode ser explicado devido a relação desses sintomas com o surgimento e progressão dos corpos de Lewy, ocorrendo inicialmente no bulbo olfatório e plexo mioentérico, poupando inicialmente a via nigro - estriatal, justificando assim o início posterior dos sintomas motores²⁴.

Apesar do longo tempo desde o reconhecimento da DP e a identificação dos principais sintomas, o tratamento é limitado ao alívio dos sintomas motores e não motores, sem que haja, até o momento, terapia modificadora da doença¹. O tratamento dos sintomas motores é baseado em medicamentos à base de dopamina ou inibidores da degradação dopaminérgica, como levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO- B e inibidores de COMT²⁵.

Devido as manifestações variadas, o manejo dos sintomas motores é difícil e na maioria das vezes, opta -se por iniciar o tratamento com agonistas dopaminérgicos ou levodopa, tendo em vista sua melhor resposta nos anos iniciais da doença¹⁴. A levodopa continua sendo a principal droga para o tratamento dos sintomas motores na DP, tendo ótima resposta na rigidez e bradicinesia²⁶ (60). Apesar de ser a droga padrão – ouro, o uso da levodopa traz grandes desafios devido a complicações motoras que ocorrem ao longo do tratamento, incluindo flutuações (Wearing off) e discinesias induzidas, que progridem ao longo da progressão da doença⁴.

Em pacientes com idade menor que 60 anos e sem outras comorbidades associadas, o uso em monoterapia de agonistas dopaminérgicos é bem aceito, tendo em vista que raramente causam discinesias. Entretanto, os agonistas dopaminérgicos possuem pouco efeito antiparkinsoniano quando comparado com a levodopa, e por isso, seu uso em monoterapia muitas vezes é limitado a um período de 5 anos, sendo necessário a adição da levodopa após esse período. Dentre os efeitos adversos dos agonistas, destaca – se as náuseas, sonhos vívidos, alucinações, sonolência, hipotensão^{27,28}.

Os sintomas não – motores, devido à sua expressão variável, tem o tratamento como um grande desafio, e envolve tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, como sessões de fisioterapia, fonoaudiologia e educação física²⁹. Os sintomas não – motores possuem um padrão de flutuação, que está correlacionado com as flutuações motoras, especialmente os distúrbios do comportamento, tornando a abordagem terapêutica ainda mais difícil³⁰. O entendimento do grande impacto na qualidade de vida que os sintomas não – motores podem causar em pacientes com DP, promoveu uma busca por novas soluções terapêuticas, como o uso dos cannabinoídes³¹, destacando – se o THC, CBD e Nabilona³².

O THC é um dos principais componentes envolvidos nas manifestações psicoativas apresentadas por seus usuários, que pode ser explicado pela sua ação como agonista parcial do

CB1, localizado mais predominantemente no sistema nervoso central. Apesar disso, estudos já mostram efeitos desse componente no comportamento, apetite, náuseas, e analgesia³³. Dentre as suas várias formas de apresentação para o consumo, o THC costuma ser associados ao CBD objetivando uma atenuação dos sintomas psicóticos. Isso acontece devido a falta de ação direta do CBD sobre os receptores CB1 e CB2, que quando ativados, podem produzir esses efeitos³⁴.

O CBD, mais do que antagonizar os efeitos do THC, apresenta efeitos positivos sobre os sintomas neurológicos³⁵. Desde o século 19, estudos em animais já demonstravam uma diminuição dos episódios de convulsões, observação essa confirmada posteriormente em diversos estudos³⁴. Atualmente, é reconhecido a atuação do CBD em sintomas diversos, incluindo sintomas neuropsiquiátricos como a ansiedade³⁵. Essa atuação do CBD sobre a ansiedade, é reforçada por estudos mais recentes sugerem que os efeitos sobre a ansiedade depende da facilidade de apresentação dos receptores serotoninérgicos 5H1A³⁶.

A nabilona, apesar de ser sintético, apresenta uma estrutura semelhante ao THC. Seu uso é bem estabelecido para o tratamento de sintomas gastrointestinal, sendo utilizado por pacientes que sofrem de náuseas e vômitos³⁷. Entretanto, a Nabilona mostrou ter efeitos positivos sobre sintomas neuropsiquiátricos, como ansiedade³⁷. Em estudo duplo cego randomizado produzido por Fabre et al (1981)³⁸, foi constatado efeito ansiolítico dessa droga quando utilizado doses entre 2 e 5 mg/dia, sendo os sintomas adversos mais comuns a boca seca, tontura e redução da tontura postural. Em contraponto, Glass et al (1980)³⁹ em estudo simples – cego observou pouco efeito sobre os sintomas de ansiedade, sendo observada melhora somente em dois dos oito pacientes no total.

Os efeitos adversos dos canabinóides encontrados são variados, destacando – se dentre estes a boca seca, tontura, euforia, sedação, redução da memória e cognição⁴⁰. Além desses, estudos já mostram um risco maior de desenvolvimento de psicose em pacientes com doenças mentais, em especial a esquizofrenia⁴¹. Entretanto, em indivíduos que fazem uso de canabinóides a muito tempo, há evidências que sugerem uma melhor tolerância quando comparado com os usuários casuais. Apesar dos efeitos adversos encontrados, eles se mostraram transientes e aceitáveis quando comparados com outros medicamentos, sendo os benefícios superiores ao risco⁴².

Apesar do uso dos canabinóides para tratamento de afecções nervosas ser proposto a muito tempo, só recentemente estudos veem trazendo luz sobre os possíveis benefícios e efeitos adversos dessa droga nas doenças que acometem o sistema nervoso central, destacando dentre estas a epilepsia, sintomas neuropsiquiátricos, esclerose múltipla, e mais recentemente a DP⁴³. Desde a descoberta da alta expressão dos receptores CB1 nos gânglios da base, sugeriu -se que os canabinóides poderiam ter uma função no tratamento da DP⁴⁰. A partir de estudos, observou - se que esses receptores podem estar relacionados a liberação de neurotransmissores, em especial o glutamato, neurotransmissor proeminente na neurodegeneração, postulando - se a capacidade de neuroproteção dos canabinóides na DP⁴⁴.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho de estudo

O trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura. A escrita deste estudo foi baseada nas recomendações descritas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes* – PRISMA^{45,46}.

4.2. Estratégia de Busca

As plataformas de busca utilizadas, foram: Pubmed/Medline, Cochrane e Biblioteca virtual em saúde. Os resultados das buscas ainda foram filtrados para apresentarem apenas ensaios clínicos randomizados, entre 2000-2020, com idioma em português ou inglês. A estratégia de busca teve como função a identificação de estudos que auxiliassem na resposta à pergunta direcionadora.

Os termos utilizados (*Dronabinol*”, *Cannabidiol*”, *“Cannabinoids”* e *“ parkinson’s disease*) para busca utilizou equivalentes e sinônimos, os quais foram obtidos por meio de consulta nas plataformas Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e Medical Subject Headings (MESH). A população considerada foram pacientes diagnosticados com Doença de Parkinson. Uma vez definidos os descritores principais e seus sinônimos, a estratégia de busca foi formada com a utilização de operadores booleanos (*AND* e *OR*) a fim de criar um algoritmo de busca.

4.3. Critérios de Inclusão

Na etapa de seleção dos estudos utilizou -se dos seguintes critérios: ensaios clínicos randomizados, realizados com pacientes acima de 18 anos, que tinham como objetivo analisar os efeitos dos canabinóides nas alterações motoras e não motoras em pacientes com DP.

4.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da seleção estudos inconclusos, artigos que obtivessem menos de 70% dos parâmetros definidos pelo *Consolidated Standards of Reporting Trial (CONSORT)*^{47,48} e artigo com idioma que não fosse inglês ou português.

4.5. Seleção de estudos e coleta de dados

Foi realizado a leitura dos artigos selecionados e que se encaixaram nos critérios de inclusão, seguindo os critérios da revisão sistemática.

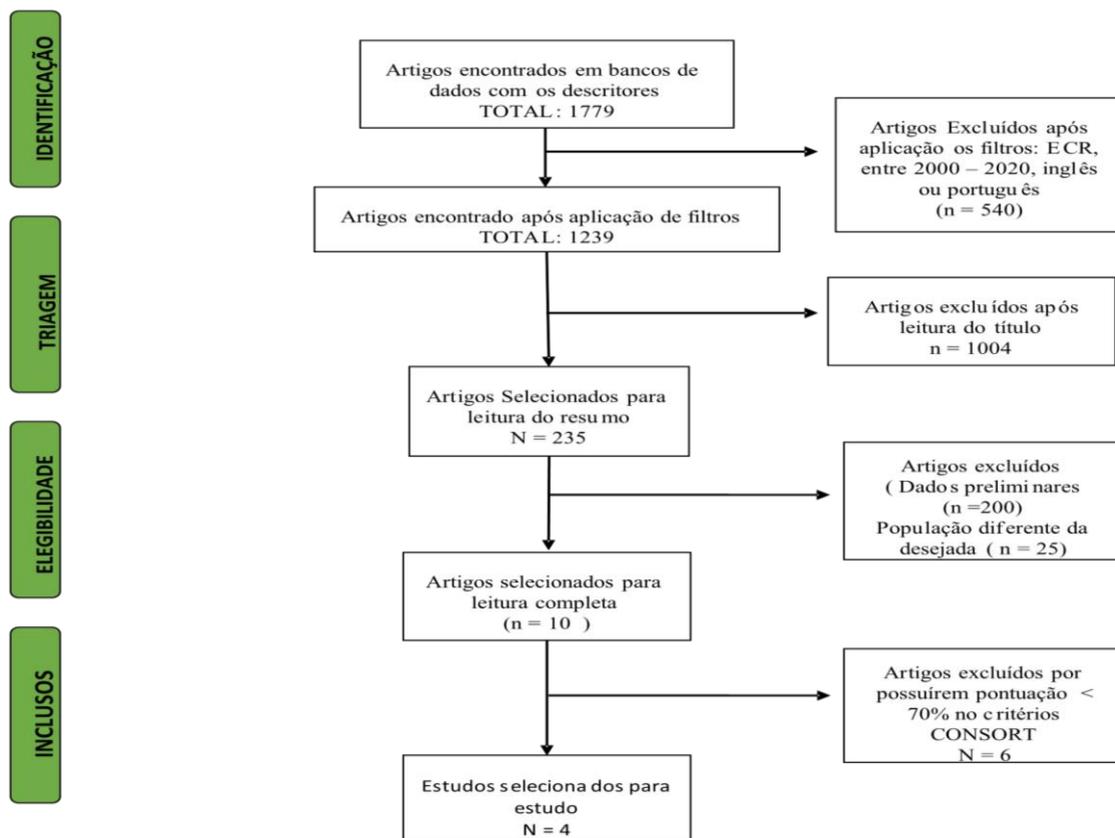
As características dos estudos extraídos incluíram: local da pesquisa, data de publicação do estudo, duração e definição do estudo, número de participantes. A qualidade de cada estudo foi avaliada para verificar a qualidade dos estudos, segundo o Checklist CONSORT, onde foi atribuído 1 ponto a cada característica atendida, e zero para características não atendidas nos estudos.

5. RESULTADOS

5.1. Seleção dos estudos

Foram encontrados na literatura 1779 artigos com os descritores combinados a partir dos operadores Booleanos. Após a utilização dos filtros “Ensaio Clínico Randomizado”, “Idioma” e “Ano de publicação” foram excluídos 540 artigos, sobrando 1239 artigos. Feito a leitura dos títulos desses artigos, foram subtraídos 1004 artigos, pois não estavam diretamente relacionados ao tema proposto, restando 235 artigos para a leitura do resumo. Destes, foram excluídos 225 artigos, restando apenas 10 artigos, dos quais foram feitas a leitura completa (Figura 1).

Figura 1 Fluxograma Prisma da seleção dos estudos para a composição da revisão sistemática.



| REFERÊNCIA | PUBLICAÇÃO | PONTOS NO CONSORT | % |
|----------------------------|---|-------------------|------|
| Farias et al ⁴¹ | Journal of Psychopharmacology | 31 | 86,3 |
| Chagas et al ⁴² | Journal of Psychopharmacology | 28 | 75,7 |
| Peball et al ⁴³ | Annals of Neurology | 29 | 81,8 |
| Caroll et al ⁴⁴ | <i>Neurology</i> , Journal of the American Academy of Neurology | 31 | 86,3 |

Quadro 1 Escore e porcentagem da qualidade dos artigos com base nos critérios do CONSORT.

Dentre esses dez artigos, apenas quatro pontuaram mais de 75% dos critérios CONSORT (Quadro 1). Das variáveis pesquisadas nos estudos, dois artigos pesquisaram os efeitos dos canabinóides nos sintomas não motores, um artigo pesquisou a relação das discinesias e o uso de canabinóides, e outro fez um estudo dos efeitos dos canabinóides na qualidade de vida, nos sintomas motores e se havia ou não efeito neuroprotetor para o paciente (Quadro 2). Dentre os critérios de inclusão estabelecidos para a escolha dos pacientes, destaca – se a necessidade de uso regular dos medicamentos anti – parkinsonianos nos últimos 30 dias, ponto comum entre todos os artigos selecionados. Os quatro artigos evidenciaram semelhanças quanto a idade e o período de estudo, destacando – se o número amostral reduzido em todos os artigos selecionados (quadro 3).

Quadro 2 Características dos estudos encontrados.

| REFERÊNCIA | POPULAÇÃO ESTUDADA | NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ADOTADO | DESFECHOS ENCONTRADOS EM CADA ESTUDO | MEDICAMENTO E DOSES UTILIZADAS |
|----------------------------|---|--------------------------------|--|--------------------------------------|
| Faria et al ⁴¹ | Pacientes obtidos a partir de serviços de neurologia na cidade de São Carlos, São Paulo | $p < 0,05$ | -CBD atenuou a ansiedade induzida experimentalmente. $p = 0,01$. -Redução dos tremores em situações ansiogênicas. $p = 0,022$. -Sem efeitos colaterais durante ou após os experimentos. | CBD 300mg |
| Chagas et al ⁴² | Pacientes atendidos na clínica de distúrbios do movimento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. | $p < 0,05$ | -Melhora na qualidade de vida nos itens "Atividade de vida diária" ($p = 0,022$) e "Estigma" ($p = 0,038$) nos paciente que usaram CBD 300mg/dia comparado ao placebo. -Sem melhora nos sintomas motores ou sinal de efeito neuroprotetor. -Não houve efeitos colaterais reportados nos grupos intervenção e controle. | CBD 75 mg/ CBD300mg |
| Peball et al ⁴³ | Pacientes acompanhados no Medical University Innsbruck | $p < 0,05$ | -42% do pacientes do grupo placebo e 32% do grupo intervenção apresentaram efeitos colaterais. -Os resultados mostram um efeito benéfico do uso de Nabilona sobre os sintomas não motores(ansiedade e ciclo do sono) $p = 0,044$ e $p = 0,001$ respectivamente. -O efeito adverso mais reportado com o uso de Nabilona foi a tontura postural. -A Nabilona se mostrou segura em pacientes com doença de Parkinson. | NABILONE 0,75mg |
| Caroll et al ⁴⁴ | Paciente diagnosticados com DP de clínicas em Devon e Cornwall | $p < 0,05$ | -A cannabis não demonstra resultados objetivos quanto a melhora nas discinesias e parkinsonismo. ($p = 0,34$ em on e $p = 0,53$ em off). -A droga demonstrou ser bem tolerada nos pacientes. | THC 0,146mg/Kg |

Quadro 3 Dados da amostra e tempo de estudo.

| AUTORES | AMOSTRA | MÉDIA DA IDADE DA POPULAÇÃO ESTUDADA (ANOS) | TEMPO DE ESTUDO (SEMANAS) |
|----------------------------------|---------------------|--|----------------------------------|
| Faria et al⁴¹ | 24 pacientes | 64,13 ± 12,79 | 4 |
| Chagas et al⁴² | 21 pacientes | 65,52 ± 8,1 | 6 |
| Peball et al⁴³ | 48 pacientes | 65,05 ± 8,12 | 4 |
| Caroll et al⁴⁴ | 19 pacientes | 67 ± 3 | 4 |

5.2. Estudos selecionados

Dentre os quatro artigos selecionados, dois foram produzidos no Brasil^{49,50}, um na Áustria⁵¹ e um no Reino Unido⁵², com tempo de estudo variando entre 30 – 44 dias, com predominância de 30 dias.

Peball et al (2020)⁵¹ em seu estudo, que tinha como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do Nabilone, contou com a seleção de 48 pacientes com uma média de idade de 65.05 anos, randomizados 1:1 em dois grupos. Utilizou – se uma média de 0,75mg de Nabilone no grupo intervenção durante quatro semanas, sendo bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns no grupo intervenção foram sonolência, fadiga, boca seca e tontura postural, sendo todos esses efeitos adversos de caráter leves, sugerindo segurança do Nabilone em pacientes com doença de Parkinson. Além disso, a partir do uso da escala MD – UPDRS I foi possível observar uma diferença significativa entre o grupo placebo e o grupo intervenção nos itens 1.4 (ansiedade) e 1.7(distúrbios do sono), com um *p* valor de 0.044 e 0.001, respectivamente.

Chagas et al (2014)⁵⁰ selecionou uma amostra de 21 pacientes com média de idade de 65 anos, que tinha como critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson idiopática, com idade acima de 45 anos que estivesse fazendo uso de doses estáveis de drogas antiparkinsonianas por pelo menos 30 dias antes do ensaio clínico, e àqueles que pontuassem entre 1 e 3 na escala Hoehn & Yarh. O estudo tinha como objetivo investigar o impacto do cannabidiol nos sintomas gerais e motores (UPDRS), na qualidade de vida, e também avaliar o possível efeito neuroprotetor da droga. Para esse fim, a amostra foi randomizada em 3 grupos, intervenção com 300mg/dia e 75mg/dia, e placebo, com 7 pacientes cada, tendo o estudo 6 semanas de duração. Ao fim do estudo foi possível observar uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo placebo e o grupo intervenção (300mg/dia) no aspecto qualidade de vida, principalmente nas variáveis “Atividade de Vida Diária” e “Estigma” com um *p* valor igual a 0,022 e 0,038, respectivamente. Quanto aos sintomas gerais e motores (UPDRS) e o efeito neuroprotetor do Cannabidiol, não foi observado nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes. Ao longo do estudo, não foi reportado nenhum efeito adverso nos pacientes.

Faria et al (2020)⁴⁹ em seu estudo randomizado duplo -cego, tinha como objetivo avaliar o efeito do cannabidiol sobre medidas de ansiedade e tremores induzidos pelo teste *Simulated Public Speaking Test* (SPST). Para isso foi executado um estudo com uma amostra de 24 pacientes, com média de idade de 64,13 anos, diagnosticados com Doença de Parkinson idiopática, sem alterações cognitivas, que não estivessem usando benzodiazepínicos ou antidepressivos, e que pudessem manter o uso de antiparkinsonianos ao longo do estudo.

Antes da aplicação do *Simulated Public Speaking Test* (SPST), os pacientes do grupo intervenção usaram 300mg de cannabidiol, sendo a ansiedade, sedação, comprometimento cognitivo e desconforto avaliados a partir do questionário *Visual Analog Mood Scale*(VAMS) e os tremores mensurados a partir de um acelerômetro. O estudo encontrou diferença estatisticamente significativa nas escalas de ansiedade ($p=0,01$) e redução dos tremores induzidos ($p=0,022$), sem presença de nenhum efeito adverso durante o estudo.

Caroll et al (2004)⁵² apresentaram um estudo dividido em 2 fases, que tinha como objetivo examinar a hipótese que a Cannabis pode ter um efeito benéfico na discinesia de pacientes com DP. Num primeiro momento foi feito um estudo open label com 6 pacientes, durante 4 semanas com o intuito de verificar a segurança e a tolerância da Cannabis. Após isso foi realizado um estudo randomizado duplo – cego, com dose média de 0,146mg/Kg/dia de THC, com duração de 4 semanas, com uma amostra de 19 pacientes com média de idade de 67 anos, todos diagnosticados com DP. Os critérios de inclusão definidos foram: pacientes que tivessem uma discinesia avaliada com valor maior ou igual a 2, segundo os itens 32 a 34 do questionário *Unified PD Rating Scale* (UPDRS), somado ao uso fixo de anti – parkinsonianos no mês prévio ao estudo. Ao longo do estudo dois pacientes foram descontinuados, um com queixa de diarreia (grupo placebo) e outro por questões pessoais (família enlutada). A partir dos dados extraídos dos 17 pacientes, foi possível observar que a Cannabis é relativamente bem tolerada em pacientes com DP, sendo dor muscular e letargia os principais efeitos adversos observados, que eram aliviados após a redução da dose da medicação. Quanto ao desfecho primário, a melhora das discinesias, a cannabis não mostrou nenhum efeito benéfico segundo os itens 32 a 34 da UPDRS ($p = 0,34$ em uso da medicação – $p = 0,53$ sem o uso da medicação).

6. DISCUSSÃO

Devido ao seu caráter progressivo e incurável, a DP é uma doença de difícil tratamento que impacta diferentes áreas da vida do paciente. No espectro sindrômico apresenta sintomas motores, como tremores, bradicinesia, rigidez, e não – motores, destacando – se disfunções autonômicas e neuropsiquiátricas, depressão, ansiedade e outros⁵. Apesar do amplo conhecimento científico em relação a DP, o tratamento farmacológico ainda é um grande desafio, tendo em vista a sua eficácia limitada. Por isso, a busca de novas soluções que visem apreciar essa dificuldade é de extrema importância e relevância tanto para os profissionais de saúde, quanto para os pacientes.

Os ECR abordados nessa revisão sistemática, se fundamentam no avanço da compreensão do funcionamento do chamado sistema endocanabinóide e de receptores específicos, como o CB1R e CB2R⁵³. Sabe – se que o funcionamento desse sistema é essencial para a homeostase do tecido cerebral, e que o desequilíbrio deste pode levar a desordens neuropatológicas, incluindo doenças neurodegenerativas⁵⁴ e/ou doenças neuropsiquiátricas, como ansiedade, depressão, e distúrbios do sono, que são comumente encontradas em pacientes com DP⁴⁰.

No estudo produzido por Peball et al (2020)⁵¹, utilizando a Nabilona, um análogo sintético do tetrahydrocannabinol, foi possível encontrar valores estatisticamente significativos nos sintomas da ansiedade ($p=0,04$) e no ciclo do sono ($p=0,001$) quando comparados com o grupo controle, sem que houvesse reações adversas significativas, mostrando uma segurança terapêutica. De forma semelhante, Faria et al (2020)⁴⁹ que objetivava identificar as possíveis propriedades ansiolíticas dos canabinóides em pacientes com DP, mostrou uma melhora na ansiedade ($p = 0,01$) e uma redução nos tremores em condições ansiogênicas no grupo intervenção em uso de CBD 300mg.

A ansiedade é um sintoma extremamente referido pelos pacientes com DP, promovendo uma piora dos sintomas motores, em especial o tremor. O uso de canabinóides para o tratamento da ansiedade é relativamente antigo, entretanto estudos recentes divergem sobre a eficácia, devido principalmente a variada metodologia aplicada nos estudos⁵⁵. Sabe – se que os canabinóides age nos receptores CB1, entretanto o uso em altas doses desses componentes pode levar a ativação dos receptores transitórios Vanilóide tipo I

(TRPV1), que promove efeitos ansiogênicos⁵⁶. Portanto, alguns canabinóides demonstram ser menos seguros para o tratamento da ansiedade, tendo em vista seu possível efeito ansiogênico, a depender da dose e da predisposição do paciente. Dentre estes destacam – se o THC e o Dronabinol, que podem induzir quadros de ansiedade e ataques de pânico. Por outro lado, o Nabilone e o CBD demonstram um melhor potencial terapêutico para o tratamento da ansiedade⁵⁷.

A Nabilona possui uma maior potência que o THC, que pode ser justificado devido a sua maior afinidade aos receptores CB1 e CB2. A maioria dos estudos que demonstram os efeitos desse canabinóide sobre a ansiedade, o trazem como desfecho secundário, revelando uma limitação nas evidências de literatura. Apesar disso, esses estudos demonstram uma melhora e diminuição nos quadros de ansiedade. De forma similar, Crippa et al (2011)⁵⁸ demonstrou efeito benéfico do CBC sobre as crises ansiogênicas, tendo em vista seus efeitos sobre o sistema límbico.

Nos estudos analisados não foi encontrado nenhum benefício no uso dos canabinóides sobre os sintomas motores. Carroll et al (2004)⁵² analisou o impacto dos canabinóides sobre os sintomas discinéticos induzidos por Levodopa. Para realização do estudo, foi administrado no grupo intervenção cápsulas de Cannador, um extrato de cannabis com 2,5mg de THC e 1,25 de canabidiol por cápsula. Os resultados foram negativos, revelando nenhum benefício no tratamento das discinesias induzidas por levodopa. Esses achados vão de encontro com os resultados encontrados por Sieradzan et al (2001)⁵⁹, que demonstrou benefício no uso de canabinóides no tratamento das discinesias induzidas por levodopa. Entretanto, o que deve ser levado em conta, é a diferença metodológica quanto as drogas utilizadas, tendo em vista que no estudo de Sieradzan et al (2001)⁵⁹ utilizou – se o Nabilone no grupo intervenção. Esses achados contraditórios demonstram a necessidade de harmonização quanto as drogas e doses utilizadas em estudos posteriores, e levanta suspeita quanto a superioridade do Nabilone em relação a outros canabinóides.

Chagas et al (2014)⁵⁰, analisou os efeitos do uso de canabinóides sobre os sintomas motores e não – motores, além do possível efeito neuroprotetor da droga. Os resultados mostraram – se similar aos outros estudos selecionados, mostrando uma melhora nos sintomas não – motores, sem demonstrar nenhum benefício sobre os sintomas motores ou efeito neuroprotetor.

Além dos possíveis efeitos sobre o sistema motor e não – motor, aventou – se a partir de do reconhecimento do sistema endocanabinóide presentes nos gânglios da base, que os receptores CB1 pudessem estar envolvidos na inibição da liberação de glutamato, aminoácido que, quando elevado, promove uma neurotoxicidade⁴¹. A partir dessa compreensão, Chagas et al (2014)⁵⁰, analisou os efeitos do uso de canabinóides sobre os sintomas motores e não – motores, além do possível efeito neuroprotetor da droga. Os resultados mostraram – se similar aos outros estudos selecionados, mostrando uma melhora nos sintomas não – motores, sem demonstrar nenhum benefício sobre os sintomas motores ou efeito neuroprotetor.

Em todos os estes foi possível observar uma segurança na administração da droga, sem houvesse efeitos adversos significativos no grupo intervenção, apesar do uso de diferentes canabinóides e doses empregadas em cada estudo. Na presente revisão, os resultados corroboram a necessidade de uma maior investigação quanto ao potencial terapêutico dos Canabinóides em pacientes com DP, tendo em vista os resultados animadores encontrados e a segurança da droga. Deve – se ressaltar que os artigos utilizaram diferentes titulações e medicamento no grupo intervenção.

7. CONCLUSÃO

Até o momento, os estudos demonstram que o uso dos canabinóides possuem um efeito limitado e variável nos sintomas não – motores, em especial a ansiedade e o ciclo do sono, não demonstrando nenhum benefício sobre os sintomas motores. Ressalta – se, entretanto, a variedade dos canabinóides utilizados em cada estudo e o baixo número amostral, somado ao curto período empregado no grupo intervenção, revelando limitações importantes.

Apesar das limitações supracitadas, os estudos lançam luz sobre um possível efeito terapêutico positivo sobre os sintomas não – motores, que apesar de negligenciados por muito tempo, interferem de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes. Essas evidências iniciais, apontam para um possível uso dos canabinóides como drogas adjuvantes no tratamento da DP.

REFERÊNCIAS

1. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(6):548–60; [Acesso 10 de jun. 2020] Disponível em [doi:10.1001/jama.2019.22360]
2. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* [Internet]. 2007; [Acesso 10 jun. 2020].
3. Inzelberg R, Schechtman E, Paleacu D, Zareparsy S, Payami H. Onset age of Parkinson disease [9] (multiple letters). *Am J Med Genet.* 2002;111(4):459–60. [Acesso 10 jun. 2020]. Disponível em [doi 10.1002/ajmg.10586]
4. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Dec 21;3(1):17013. [Acesso 11 jun 2020]. Disponível em [doi:10.1038/nrdp.2017.13]
5. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(5):464–74. [Acesso 11 jun 2020]. Disponível em [doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-07]
6. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Hansen ' s Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):118–26. [Acesso 11 jun 2020]. Disponível em [doi.org/10.1055/s-0037-1601888].
7. Stampanoni Bassi M, Sancesario A, Morace R, Centonze D, Iezzi E. Cannabinoids in Parkinson's Disease. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):21–9. [Acesso 11 jun 2020]. Disponível em [doi: 10.1089/can.2017.0002]
8. Gómez-Gálvez Y, Palomo-Garo C, Fernández-Ruiz J, García C. Potential of the cannabinoid CB2 receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2016;64:200–8. [Acesso 15 de jun 2020]. Disponível em [doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.017]
9. Radcliffe J, Parkinson J. Parkinson ' s disease. 2005;365:622–7. [Acesso 15 Jun. 2020]. Disponível em [10.1016/S0140-6736(05)17915-X]
10. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(12):1257–72. [Acesso 15 de jun 2020]. Disponível em [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7].
11. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):1005–11. [Acesso 15 jun. 2020]. Disponível em [10.1016/j.autrev.2016.07.022].

12. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2018 Apr;25:2–9. [Acesso 15 de jun 2020]; Disponível em [doi: 10.1016/j.spen.2017.12.005]
13. Jankovic J, Tarakad A. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. *Seminars in Neurology*. 2017 May 16;37(02):118–26.[Acesso 15 de jun 2020]. Disponível em [https://doi.org/10.1055/s-0037-1601888]
14. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Zenodo* [Internet]. 2004 May 1; [Acesso 15 de jun 2020]. Disponível em [doi: 10.1016/S0140-6736(04)16305-8]
15. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1–21. [Acesso 16 jun 2020]. Disponível em [doi:10.1038/nrdp.2017.13]
16. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci*. 2000;23(10 SUPPL.):64–70. [Acesso 16 jun. 2020] Disponível em [doi: 10.1016/S1471-1931(00)00019-7]
17. Lee CS, Schulzer M, Mak EK, Snow BJ, Tsui JK, Clane S, et al. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain*. 1994;117(3):501–7.[Acesso 16 jun. 2020]. Disponível em [doi: 10.1093/brain/117.3.501]
18. Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord*. 2007;22(7):938–45. [Acesso 16 jun. 2020]. Disponível em [doi:10.1002/mds.21429]
19. Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaró B, Mejia H, Marder K. Progression of Parkinsonian Signs in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 1999 Mar 1;56(3):334; [Acesso 16 jun. 2020] Disponível em [doi: 10.1001/archneur.56.3.334].
20. Schüpbach WMM, Corvol JC, Czernecki V, Djebara MB, Golmard JL, Agid Y, et al. Segmental progression of early untreated Parkinson's disease: A novel approach to clinical rating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):20–5. [Acesso em 16 jun. 2020]. Disponível em [doi: 10.1136/jnnp.2008.159699]
21. Rossi C, Frosini D, Volterrani D, De Feo P, Unti E, Nicoletti V, et al. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: Evidence from a FP-CIT SPECT study. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):626–30. [Acesso 10 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02898.x]
22. Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: How close is it? *Mov Disord*. 2003;18(SUPPL. 7).[Acesso 10 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.1002/mds.10579]
23. Rinne JO, Ruottinen H, Bergman J, Haaparanta M, Sonninen P, Solin O. Usefulness of a dopamine transporter PET ligand [18F]beta -CFT in assessing disability in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999 Dec 1;67(6):737–41. [Acesso 10 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.1136/jnnp.67.6.737].

24. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003 Mar;24(2):197–211. [Acesso 10 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9].
25. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248–66. [Acesso 10 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.1002/mds.27372].
26. Fahn S. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Oxidative Stress and Neuroprotection*. 2006;1–15. [Acesso 10 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.1007/978-3-211-33328-0_1]
27. Parkinson Study Group. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease. *JAMA*. 2000 Oct 18;284(15):1931. [Acesso 11 jul. 2020]. Disponível em [doi:10.1001/jama.284.15.1931]
28. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A Five-Year Study of the Incidence of Dyskinesia in Patients with Early Parkinson's Disease Who Were Treated with Ropinirole or Levodopa. *New England Journal of Medicine*. 2000 May 18;342(20):1484–91. [Acesso 11 jul. 2020]. Disponível em [doi:10.1056/NEJM200005183422004]
29. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016 Jan;22:S119–22. [Acesso 11 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004]
30. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):408–13. [Acesso 11 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.1212/WNL.59.3.408]
31. Concannon R, Finn DP, Dowd E. Cannabinoids in Parkinson's disease. *Cannabinoids in Neurologic and Mental Disease*. 2015;35–59. [Acesso 16 jul. 2020]. Disponível em [doi:10.1016/B978-0-12-417041-4.00003-5]
32. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs* [Internet]. 2018;78(16):1665–703.[Acesso 03 nov. 2021]. Disponível em [https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1].
33. Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, et al. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current pharmaceutical design* [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 7];18(32):4966–79. [Acesso 03 nov. 2021]. Disponível em [https://10.2174/138161212802884780].
34. Poyatos L, Pérez-Acevedo AP, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Hladun O, et al. Oral Administration of Cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations:

A Systematic Review. *Medicina*. 2020 Jun 23;56(6):309. [Acesso 03 nov. 2021]. Disponível em [doi:10.3390/medicina56060309]

35. Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L, et al. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Oct 24];192:112163. [Acesso 03 nov. 2021]. Disponível em [https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112163]

36. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2018 Sep 21;9. [Acesso 03 nov. 2021]. Disponível em [https://10.3389/fimmu.2018.02009]

37. Ward A, Holmes B. Nabilone. *Drugs*. 1985 Aug;30(2):127–44. [Acesso 03 nov. 2021]. Disponível em [https://10.2165/00003495-198530020-00002].

38. FABRE LF, McLENDON D. The Efficacy and Safety of Nabilone (A Synthetic Cannabinoid) in the Treatment of Anxiety. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1981 Aug 9;21(S1):377S382S. [Acesso 03 nov. 2021]. Disponível em [https://10.1002/j.1552-4604.1981.tb02617.x].

39. GLASS RM, UHLENHUTH EH, HARTEL FW, SCHUSTER CR, FISCHMAN MW. Single-Dose Study of Nabilone in Anxious Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1981 Aug 9;21(S1):383S396S. [Acesso 03 nov. 2021]. Disponível em [10.1002/j.1552-4604.1981.tb02618.x].

40. Croxford JL. Therapeutic Potential of Cannabinoids in CNS Disease. *CNS Drugs*. 2003;17(3):179–202. [Acesso 16 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.2165/00023210-200317030-00004]

41. Lastres-Becker I, Fernandez-Ruiz J. An Overview of Parkinsons Disease and the Cannabinoid System and Possible Benefits of Cannabinoid-Based Treatments. *Current Medicinal Chemistry*. 2006 Dec 1;13(30):3705–18. [Acesso 16 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.2174/092986706779026156]

42. ŠevcVík J, Mašek K. Potential Role of Cannabinoids in Parkinson's Disease. *Drugs & Aging*. 2000 Jun;16(6):391–5. [Acesso 16 jul. 2020]. Disponível em [doi: 10.2165/00002512-200016060-00001]

43. More SV, Choi D-K. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Molecular Neurodegeneration*. 2015 Apr 8;10(1). [Acesso 18 jul 2020]. Disponível em [doi: 10.1186/s13024-015-0012-0]

44. Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID. Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in

Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2020 Dec 15;11. [Acesso 18 jul. 2020]. Disponível em [doi:10.3389/fphar.2020.595635].

45. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;372(71):n71. [Acesso 5 out. 2020]. Disponível em [doi: 10.1136/bmj.n71]

46. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2015 Jun;24(2):335–42. [Acesso 5 out. 2020]. Disponível em [doi:10.5123/S1679-49742015000200017]

47. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar 23;340(mar23 1):c332–2. [Acesso 7 out. 2020]. Disponível em [doi: 10.1136/bmj.c332]

48. Lista de informações CONSORT 2010 Página 1 [Internet]. [acesso 7 out. 2020]. Disponível em http://www.consortstatement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Portuguese_pt/Portuguese%20CONSORT%20Checklist.pdf

49. Faria SM De, Fabrício DDM, 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. 2020. [Acesso 12 abr. 2020]. Disponível em [doi:0.1177/0269881119895536]

50. 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. *J Psychopharmacol*. 2014;28(11):1088–92. [Acesso 12 abr 2020]. Disponível em [doi: 10.1177/0269881114550355]

51. 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. *Ann Neurol*. 2020;88(4):712–22. [Acesso 12 abr. 2020]. Disponível em [doi: 10.1002/ana.25864]

52. Carroll CB, Bain PO, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2004;63(7):1245–50. [Acesso 12 abr. 2020] Disponível em [doi: 10.1212/01.WNL.0000140288.48796.8E]

53. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2018 Mar 13;19(3):833. [Acesso 20 mar. 2021]. Disponível em [doi: 10.3390/ijms19030833]

54. Baul HS, Manikandan C, Sen D. Cannabinoid receptor as a potential therapeutic target for Parkinson's Disease. *Brain Research Bulletin*. 2019 Mar;146:244–52. [Acesso 20 mar. 2021]. Disponível em [doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.01.016>]
55. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Current Psychiatry Reports* [Internet]. 2017 Mar 27;19(4). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-017-0775-9>. [Acesso 20 mar. 2021]. Disponível em [doi: [10.1007/s11920-017-0775-9](https://doi.org/10.1007/s11920-017-0775-9)]
56. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2015 Sep 4;12(4):825–36. [Acesso 20 mar. 2021]. Disponível em [[10.1007/s13311-015-0387-1](https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1)]. [Acesso 20 mar. 2021]. Disponível em [[10.1007/s13311-015-0387-1](https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1)]
57. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Frontiers in Psychiatry*. 2020 Dec 23;11. [Acesso 20 mar. 2021]. Disponível em [[10.3389/fpsyt.2020.595584](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.595584)]
58. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FLS, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* [Internet]. 2011;25(1):121–30. [Acesso 21 mar. 2021]. Disponível em [[10.1177/0269881110379283](https://doi.org/10.1177/0269881110379283)]
59. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology* [Internet]. 2001 [cited 2019 Nov 15];57(11):2108–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739835>. [Acesso 21 mar. 2021]. Disponível em [[10.1212/wnl.57.11.2108](https://doi.org/10.1212/wnl.57.11.2108)]