

Efetividade e segurança do uso da *Cannabis sativa* no tratamento dos sintomas não-motores na Doença de Parkinson: Uma revisão de escopo

Effectiveness and safety of the use of *Cannabis sativa* in the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's Disease: A scoping review

Efectividad y seguridad del uso de *Cannabis sativa* en el tratamiento de los síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson: Una revisión de alcance

Recebido: 22/11/2024 | Revisado: 05/12/2024 | Aceitado: 06/12/2024 | Publicado: 09/12/2024

Gabriela Campos Piloto¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5417-7524>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: pilotogabi98@gmail.com

Juliana Cristina da Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8504-3127>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: juliana.cris.silva@outlook.com

Kethlin Camargo Germann¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4607-6069>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: kethlin.germann@gmail.com

Alexandra Czepula²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1622-997X>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: aleczepula@gmail.com

Resumo

Objetivo: Mapear e analisar as evidências disponíveis na literatura existente acerca da efetividade e segurança do uso da *Cannabis sativa* no tratamento dos Sintomas Não-Motores (SNM) da Doença de Parkinson (DP). **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de escopo, com busca realizada nas bases de dados BVS Direct, EBSCO, Embase, PubMed e Scopus, sem limite temporal ou de idioma. Este processo foi norteado pela pergunta de pesquisa “Quais são as evidências da efetividade e segurança do uso terapêutico de *Cannabis sativa* no tratamento dos sintomas não-motores em pacientes com Doença de Parkinson?”. **Resultados:** Dos 2193 artigos encontrados, 90 estudos foram considerados elegíveis. Os estudos indicaram que a *Cannabis sativa* possui potencial para tratar diversos SNM, com melhora significativa da dor e distúrbios do sono, bem como melhora em manifestações neuropsiquiátricas e da qualidade de vida. As taxas de efeitos colaterais tendem a ser baixas e geralmente são classificados como leves e bem tolerados. No entanto, os resultados variam dependendo da dose utilizada, forma de administração do produto e composto canabinoide utilizado, sendo necessário mais estudos para avaliar a sua efetividade e segurança. **Conclusão:** O uso da *Cannabis sativa* pode melhorar os SNM, com potencial para impactar positivamente a qualidade de vida dos portadores de DP. Entretanto, mais estudos são necessários para garantir a efetividade e segurança dessa terapia complementar.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; Doença de Parkinson; Sintomas Não-Motores.

Abstract

Objective: To map and analyze the evidence available in the existing literature on the effectiveness and safety of the use of *Cannabis sativa* in the treatment of Non-Motor Symptoms (NMS) of Parkinson's Disease (PD). **Methodology:** This is a scoping review, with a search done in the BVS Direct, EBSCO, Embase, PubMed, and Scopus databases, with no time or language limits. This process was guided by the research question “What is the evidence of the effectiveness and safety of the therapeutic use of *Cannabis sativa* in the treatment of non-motor symptoms in patients with Parkinson's Disease?”. **Results:** Of the 2193 articles found, 90 studies were considered eligible. The studies indicated that *Cannabis sativa* has the potential to treat various NMS, with significant improvement in pain and sleep

¹ Discentes do curso de Medicina da Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil.

² Docente do curso de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil.

disturbances, as well as improvement in neuropsychiatric manifestations and quality of life. Side effect rates tend to be low and, are, generally classified as mild and well tolerated. However, results vary depending on the dose used, how the product is administered, and the cannabinoid compound used, and further studies are needed to assess its effectiveness and safety. Conclusion: The use of Cannabis sativa can improve NMS, with the potential to impact the quality of life of PD sufferers. However, more studies are needed to ensure the effectiveness and safety of this complementary therapy.

Keywords: *Cannabis sativa*; Parkinson's Disease; Non-Motor Symptoms.

Resumen

Objetivo: Mapear y analizar la evidencia disponible en la literatura existente sobre la efectividad y seguridad del uso de Cannabis sativa en el tratamiento de los Síntomas No Motores (SNM) de la Enfermedad de Parkinson (EP). Metodología: Se trata de una revisión de alcance, con una búsqueda realizada en las bases de datos BVS Direct, EBSCO, Embase, PubMed y Scopus, sin límites de tiempo ni de idioma. Este proceso estuvo guiado por la pregunta de investigación "¿Cuál es la evidencia de la efectividad y seguridad del uso terapéutico de Cannabis sativa en el tratamiento de síntomas no motores en pacientes con Enfermedad de Parkinson?". Resultados: De los 2193 artículos encontrados, 90 estudios se consideraron elegibles. Los estudios indicaron que el Cannabis sativa tiene potencial para tratar diversos SNM, con una mejora significativa del dolor y de los trastornos del sueño, así como de las manifestaciones neuropsiquiátricas y la calidad de vida. Los índices de efectos secundarios tienden a ser bajos y, en general, se clasifican como leves y bien tolerados. Sin embargo, los resultados varían en función de la dosis utilizada, la forma de administración y el compuesto cannabinoide empleado, y se necesitan más estudios para evaluar su eficacia y seguridad. Conclusión: El uso de Cannabis sativa puede mejorar el NMS, con el potencial de impactar positivamente en la calidad de vida de los enfermos de EP. Sin embargo, se necesitan más estudios para garantizar la eficacia y seguridad de esta terapia complementaria.

Palabras clave: *Cannabis sativa*; Enfermedad de Parkinson; Síntomas No Motores.

1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP), primeiramente descrita em 1817 por James Parkinson (Durán-Ferreras & Chacón, 2009), é definida como uma condição neurodegenerativa resultante da depleção progressiva dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais (Agar, 2015), somada a agregação da proteína alfa sinucleína em corpos celulares neuronais (Wakabayashi et al., 2007), formando os Corpos de Lewy (Cabreira & Massano, 2019). Essa é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente em idosos (Ghaffari & Kluger, 2014), perdendo posição para a doença de Alzheimer como causa de demência na idade senil (Santos et al., 2024). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença atinge aproximadamente 1% da população mundial acima de 65 anos (Fernandes & Andrade Filho, 2018) e a sua prevalência dobrou nos últimos 25 anos (World Health Organization, 2022).

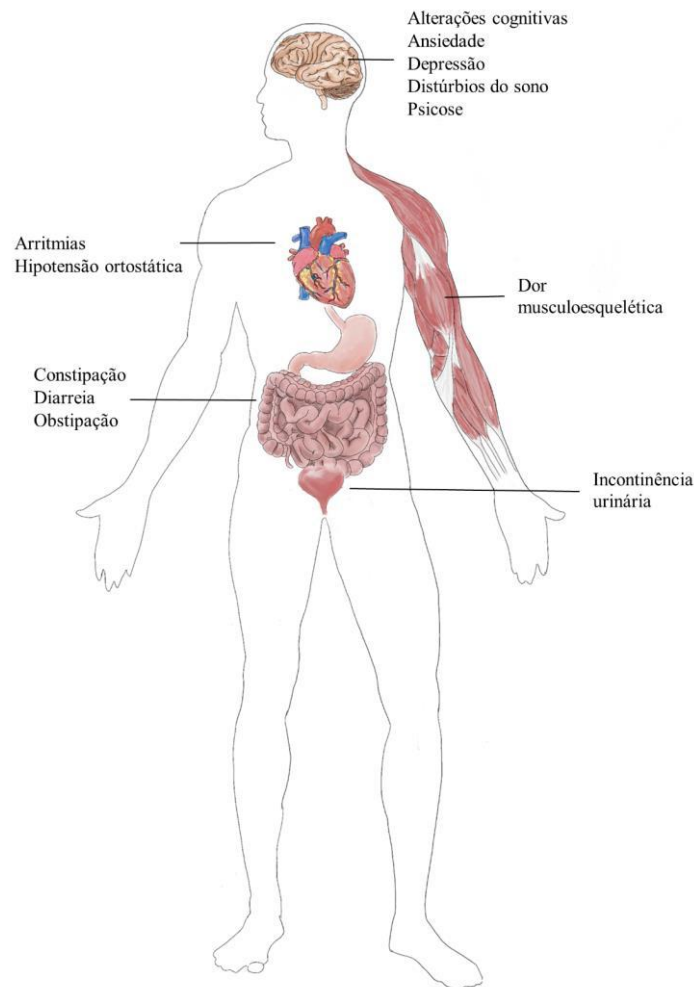
Embora os dados sobre a incidência e a prevalência da DP sejam inconsistentes e exista a possibilidade desta doença ser subdiagnosticada, especialmente em países de baixa e média renda, acredita-se que cerca de 6,3 milhões de pessoas sejam acometidas pela doença no mundo (Velayudhan et al., 2014). Considerando as notórias mudanças demográficas nos últimos anos, a prevalência da DP tende a aumentar substancialmente (Jost & Buhmann, 2019), estimando que os 15 países mais populosos atinjam até 9 milhões de indivíduos em 2030 (Babayeva et al., 2016). Além disso, em 2019 a condição resultou na perda de 5,8 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade e causou 329 mil mortes, o que representa um aumento de 81% e 100%, respectivamente, em relação ao ano 2000 (WHO, 2022).

A manifestação clínica do Parkinson é reconhecida primordialmente pelos sintomas motores clássicos decorrentes da progressão da doença, incluindo tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural, os quais estão relacionados à deficiência de dopamina pela degeneração da substância negra e às alterações nos gânglios basais (Camargo Filho et al., 2019). Os sintomas não-motores (SNM), por outro lado, possuem como principal base fisiopatológica a perda de células não-dopaminérgicas (Ghaffari & Kluger, 2014), resultando na resposta limitada à terapia convencional e na busca por tratamentos holísticos e multidisciplinares, por muitos indivíduos afetados pela DP (Deuel & Seeberger, 2020).

Apesar dos sintomas motores serem amplamente mais conhecidos e estudados, os SNM desempenham um papel mais significativo na avaliação da qualidade de vida, taxas de institucionalização por incapacidade e impacto econômico da saúde.

Dentre eles, encontram-se a depressão, psicose, distúrbios do sono (Bougea et al., 2020), alterações cognitivas, ansiedade, apatia, fadiga, disfunção autonômica, dor (Chaudhuri et al., 2006), hipotensão ortostática, disfunção sexual (Pfeiffer, 2015), síndrome das pernas inquietas, dentre outros (del Toro Pérez et al., 2021). Ainda, podem ser encontradas manifestações sensitivas, autonômicas e neuropsiquiátricas, as quais também geram impactos significativos na vida do paciente com DP (Fernandes et al., 2021). A Figura 1, abaixo, ilustra os principais sintomas não motores para a doença de Parkinson:

Figura 1 - Principais Sintomas não-motores da Doença de Parkinson.



Fonte: Autoria própria (2024).

Os SNM geralmente tornam-se mais pronunciados em estágios avançados da doença. No entanto, alguns deles, como problemas de olfato, constipação, depressão e transtorno comportamental do sono REM, podem surgir desde o início do quadro (Chaudhuri et al., 2006), frequentemente precedendo a manifestação dos sintomas motores característicos da doença (Schapira et al., 2017). Ademais, os SNM são muito frequentes na DP, podendo representar a característica clínica principal em mais de 20% dos indivíduos (del Toro Pérez et al., 2021). Nesse contexto, vários estudos relataram a presença de pelo menos um SNM em quase 100% dos participantes. As manifestações dos SNM ocorrem em todos os indivíduos com DP que também apresentam flutuações motoras pois, geralmente, surgem durante os períodos *off* da doença, quando a terapia convencional apresenta baixa eficácia (Pfeiffer, 2015). Adicionalmente, constatou-se que as flutuações não-motoras foram mais debilitantes do que as motoras para 28% dos indivíduos analisados (del Toro Pérez et al., 2021). Tal fato destaca a

necessidade de alternativas para o tratamento dos SNM, uma vez que esses sintomas geralmente carecem de tratamentos efetivos ou apresentam uma resposta terapêutica limitada (Kalia & Lang, 2015).

Atualmente, as terapias convencionais para o tratamento da DP se concentram na reposição exógena de dopamina. Embora essas terapias ofereçam benefícios significativos para os pacientes, elas não modificam a progressão da doença e seu uso crônico é frequentemente relacionado com perda de efetividade e maior dificuldade de titulação de dose (Fiani et al., 2020). Além disso, seu efeito sobre os SNM é mínimo, levando aproximadamente 85% dos pacientes com DP a buscarem formas alternativas de tratamento, simultâneas ao convencional (Finseth et al., 2015). Entre elas, destaca-se o uso da *Cannabis sativa*, a qual contém mais de 100 compostos canabinoides (Alves et al., 2020), concedendo-lhe propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras (Ferreira et al., 2022).

Embora o uso medicinal da *Cannabis sativa* seja relatado desde os tempos antigos, foi apenas no início dos anos 2000 que produtos de qualidade farmacêutica foram desenvolvidos e aplicados como tratamento de diferentes doenças (Paes-Colli et al., 2022). Isso se deve, em grande parte, à capacidade de isolamento de compostos específicos e do crescente interesse cultural sobre os canabinoides (Owusu et al., 2020). Despertou-se, então, um interesse renovado na comunidade científica para compreender melhor suas propriedades terapêuticas e seu potencial medicinal (Bhunja et al., 2022). Tal fato levou à descoberta do sistema endocanabinoide, cuja composição abrange receptores canabinoides, endocanabinoides e enzimas associadas (Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018), participando da regulação de vários processos fisiológicos relacionados à cognição, analgesia (Bhunja et al., 2022), alívio da dor, controle de náuseas e vômitos, entre outros (Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018).

São conhecidos três diferentes tipos de canabinoides, sendo estes: os compostos endógenos (endocanabinoides), os provenientes da planta *Cannabis sativa* (fitocanabinoides) e os sintéticos (Oikonomou & Jost, 2022). Os endocanabinoides mais conhecidos são as moléculas 2-araquidonoil glicerol e anandamida, os quais são produzidos naturalmente pelo organismo humano e fazem parte do complexo sistema fisiológico (Paes-Colli et al., 2022). Os receptores canabinoides são expressos predominantemente no sistema nervoso central e no sistema imunológico (Bahji et al., 2022), mas também podem ser encontrados no sistema nervoso periférico, cardiovascular, reprodutivo e gastrointestinal, justificando a ampla variedade de ações dos canabinoides (Babayeva et al., 2016). Os receptores primeiramente descobertos foram o CB1 e CB2 que, acoplados à proteína G, possuem potencial terapêutico ao modular o sistema endocanabinoide (Pérez-Olives et al., 2021). Por meio de ressonância magnética, estudos mostraram diferenças na disponibilidade de receptores CB1 em várias regiões do cérebro de pacientes com DP. Tal fato evidencia forte envolvimento do sistema endocanabinoide na doença, uma vez que a diminuição de dopamina, promoveu modificações na sinalização endocanabinoide (Ferreira et al., 2020).

Da *Cannabis sativa*, podem ser isolados mais de 100 produtos, sendo os mais significativos: o delta 9-tetrahidrocanabinol (THC), por ser o principal composto psicoativo (Alves et al., 2020); e o canabidiol (CBD), correspondente a até 40% dos extratos da planta (Bergamaschi et al., 2011). Os produtos sintéticos, por sua vez, são produzidos laboratorialmente a partir da estrutura molecular dos canabinoides naturais, com a vantagem de possibilitar a seleção da classe de receptores com os quais irão interagir. Por exemplo, o Rimonabant se liga e ativa o CB1, enquanto o Nabilone e o WIN55, além de outros compostos, são capazes de atuarem em ambos os receptores CB1 e CB2 (Agar, 2015; Honório et al., 2006). Essas substâncias têm o potencial de mitigar SNM da DP, tornando a *Cannabis sativa* uma opção atraente no tratamento dessa condição complexa.

Considerando os possíveis efeitos dos canabinoides e sua crescente popularização, faz-se necessário coletar e analisar dados sobre a efetividade e a segurança do uso terapêutico da *Cannabis sativa* no tratamento dos SNM em pacientes com DP. Afinal, esses sintomas impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, e as limitações dos tratamentos convencionais ressaltam a necessidade de investigar uma alternativa terapêutica. Assim, esta revisão tem como objetivo

mapear e avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre a efetividade e segurança do uso medicinal da *Cannabis sativa* no tratamento dos sintomas não motores da DP.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de escopo, que busca oferecer um compilado abrangente da literatura, visando o mapeamento das informações científicas existentes, a fim de identificar lacunas existentes e fomentar futuras pesquisas acerca do tema selecionado (Arksey & O'Malley, 2005). O método utilizado baseou-se nas diretrizes JBI e no protocolo PRISMA-Scr para revisão de escopo, com o propósito de garantir um rigor metodológico na análise da literatura (Aromataris & Munn, 2020).

O título desta revisão apresenta-se devidamente registrado no *Open Science Framework* (OSF), um projeto de *software* livre de código aberto que facilita a colaboração na pesquisa científica, registrado com o número DOI 10.17605/OSF.IO/3FUY4 (osf.io/3fuy4/).

O protocolo PRISMA-Scr estabelece que a estratégia para formular a pergunta de pesquisa deve utilizar o acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto), o qual foi utilizado para nortear este estudo. O acrônimo PCC empregado nesta revisão está representado no Quadro 1, abaixo:

Quadro 1 - Acrônimo PCC.

População	Conceito	Contexto
Pacientes com Doença de Parkinson	Efetividade e segurança do uso médico da <i>Cannabis sativa</i>	Tratamento dos sintomas não-motores da Doença de Parkinson

Fonte: Autoria própria (2024).

A partir do acrônimo, estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa: “*Quais são as evidências da efetividade e segurança do uso terapêutico de Cannabis sativa no tratamento dos sintomas não-motores em pacientes com Doença de Parkinson?*”.

Para responder à pergunta de pesquisa, realizou-se uma busca nas bases de dados *BVS Direct*, *EBSCO* (*Business Source Complete*), *Embase*, *PubMed* e *Scopus* no mês de maio de 2023, com os descritores e operadores booleanos representados no Quadro 2, abaixo:

Quadro 2 - Estratégia de busca por bases de dados.

Base de dados	MESH/DeCS - Descritores
BVS	<i>(cannabis OR cannabidiol OR marijuana OR cannabinoids OR maconha AND "parkinson disease" OR "parkinson's disease" OR "primary parkinsonism" OR "Doença de Parkinson" OR "Mal de Parkinson")</i>
EBSCOhost - MEDLINE	<i>(cannabis OR cannabidiol OR marijuana OR cannabinoids AND 'parkinson disease' OR 'parkinson's disease' OR 'primary parkinsonism')</i>
Embase	<i>('cannabis'/exp OR 'cannabis' OR 'cannabidiol' OR 'cannabis sativa' OR 'cannabinoid' OR 'cannabis use') AND ('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease')</i>
PubMed	<i>(cannabis OR cannabidiol OR marijuana OR cannabinoids) AND ("parkinson disease" OR "parkinson's disease" OR "primary parkinsonism")</i>
Scopus	<i>('cannabis' OR 'cannabidiol' OR 'marijuana' OR 'cannabinoids' AND 'parkinson disease' OR 'parkinson's disease' OR 'primary parkinsonism')</i>

Fonte: Autoria própria (2024).

Neste estudo, foram incluídas pesquisas quantitativas e qualitativas, tanto primárias quanto secundárias, que exploravam o papel da *Cannabis sativa* no alívio dos SNM da DP. A seleção abrangeu uma ampla gama de fontes acadêmicas, incluindo meta-análises, revisões sistemáticas, teses e capítulos de livros, além de estudos controlados randomizados e estudos de coorte. Não foram impostos limites de tempo ou idioma para a seleção dos materiais. Foram aceitos trabalhos disponíveis na íntegra nas bases de dados especificadas ou fornecidos pelos autores, independentemente de serem de acesso livre ou pago, desde que estivessem completos.

Excluiu-se os estudos que não atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos e que não correspondiam aos objetivos desta pesquisa. Assim, foram desconsiderados textos da *internet*, editoriais, artigos de opinião, cartas ao editor, resumos, textos de conferências, estudos randomizados exclusivamente focados em testes com animais ou *in vitro*. Também foram descartados estudos focados exclusivamente no tratamento dos sintomas motores da DP ou que investigavam apenas a relação com os receptores endocanabinoides.

Os materiais foram inicialmente selecionados através da avaliação dos títulos e da análise dos resumos por três revisores independentes. Um quarto revisor foi designado para resolver quaisquer discrepâncias entre os três primeiros. Após a definição da amostra, procedeu-se à leitura detalhada dos artigos completos. A extração de dados foi facilitada pelo uso da plataforma *Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>), que auxiliou na eliminação das duplicatas e na categorização dos artigos de maneira automatizada (Ouzzani, 2016).

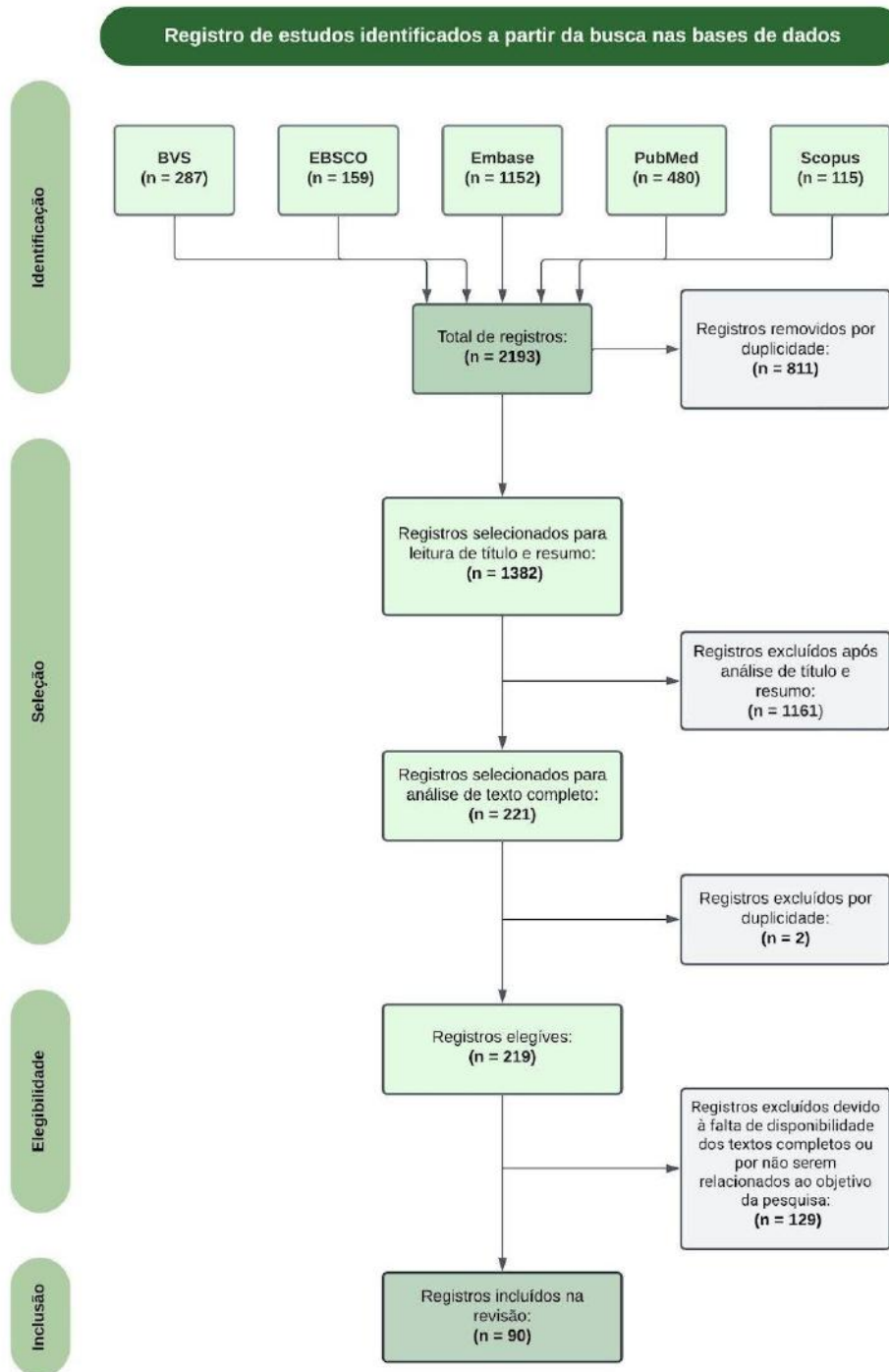
Para coletar todos os dados relevantes necessários para responder à pergunta de pesquisa, foi utilizada uma tabela detalhada desenvolvida em colaboração por todos os pesquisadores. Os estudos selecionados foram organizados em uma planilha (Tabela 1), que incluiu as seguintes informações: autores/ano, título, periódico e país de publicação.

3. Resultados e Discussão

Seleção dos estudos

A busca inicial resultou em 2.193 registros. Destes, 811 foram excluídos por serem duplicados. Em seguida, 1.377 estudos foram selecionados para análise dos títulos e avaliação preliminar dos resumos. Esse processo foi conduzido de forma independente pelas autoras, com o suporte da plataforma *Rayyan*. Após uma análise meticulosa, 221 artigos foram escolhidos para leitura completa devido à sua relevância para a pesquisa. Na segunda etapa, uma revisão mais aprofundada resultou na exclusão de 2 estudos por duplicidade, um em espanhol e outro em inglês. Por fim, 90 estudos foram incluídos na amostra final para esta revisão, conforme ilustrado no fluxograma (Figura 2), abaixo.

Figura 2 - Fluxograma da exclusão e inclusão de artigos baseado no modelo PRISMA para revisão de escopo.



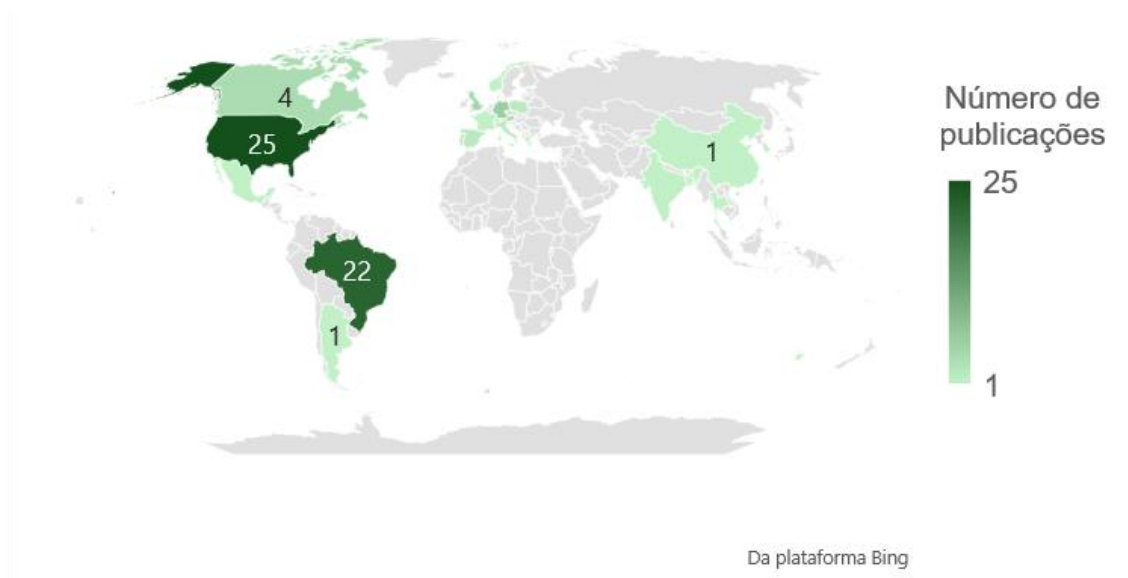
Fonte: Autoria própria (2024).

Distribuição dos tipos de estudos selecionados

A pesquisa incluiu um total de 90 estudos selecionados. Destes, 66 foram revisões de literatura, constituindo a maior parte do conjunto analisado. No agrupamento de revisões, foram incluídas 54 revisões narrativas / integrativas, 7 revisões sistemáticas, 4 revisões sistemáticas com metanálise e 1 revisão de escopo. Além disso, foram identificados 9 ensaios clínicos, 11 estudos observacionais, 3 relatos de caso e 1 capítulo de livro.

A análise do número de publicações por país revelou uma ampla distribuição geográfica dos estudos, refletindo o interesse global na temática desta pesquisa. Segundo os dados, os Estados Unidos lideram com 25 estudos, seguidos pelo Brasil como responsável por 22 publicações, além da contribuição de outros países. Essa tendência crescente está associada à exploração cada vez mais perceptível dos benefícios potenciais da *Cannabis sativa* para pacientes com DP. As características ilustrando o número de publicações por país dos estudos selecionados são apresentadas na Figura 3, abaixo.

Figura 3 - Distribuição de estudos sobre uso da *Cannabis* nos SNM da DP por país.



Fonte: Autoria própria (2024).

Apresentação das informações dos estudos selecionados

Os dados gerais dos 90 estudos selecionados foram elencados na planilha (Tabela 1), abaixo.

Tabela 1 - Número de codificação do artigo e os dados dos autores / ano, Título, Periódico, País e Tipo de estudo.

Nº	Autores / ano	Título	Periódico	País	Tipo de estudo
1	Zuardi (2008)	<i>Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action</i>	<i>Braz. J. Psychiatry</i>	Brasil	Revisão
2	Durán-Ferreras e Chacón (2009)	<i>Tratamiento de la psicosis parkinsoniana</i>	<i>Rev. Neurol.</i>	Espanha	Revisão
3*	Zuardi et al. (2009)	<i>Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease</i>	<i>J. Psychopharmacol.</i>	Brasil	Estudo piloto aberto
4	Bergamaschi et al. (2011)	<i>Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent</i>	<i>Curr. Drug Saf.</i>	Brasil	Revisão
5	Hill et al. (2012)	<i>Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders</i>	<i>Pharmacol. Ther.</i>	Reino Unido	Revisão
6*	Chagas et al. (2014a)	<i>Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series</i>	<i>J. Clin. Pharm. Ther.</i>	Brasil	Relato de caso
7*	Chagas et al. (2014b)	<i>Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial</i>	<i>J. Psychopharmacol.</i>	Brasil	Ensaio clínico randomizado duplo-cego

8	Ghaffari e Kluger (2014)	<i>Mechanisms for alternative treatments in Parkinson's disease: Acupuncture, Tai Chi, and other treatments.</i>	<i>Curr. Neurol. Neurosci. Rep.</i>	Estados Unidos	Revisão
9*	Lotan et al. (2014)	<i>Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study</i>	<i>Clin. Neuropharmacol.</i>	Israel	Estudo observacional transversal
10	Velayudhan et al. (2014)	<i>Therapeutic potential of cannabinoids in neurodegenerative disorders: A selective review</i>	<i>Curr. Pharm. Des.</i>	Reino Unido	Revisão
11	Agar (2015)	<i>The role of cannabinoids and leptin in neurological diseases</i>	<i>Acta. Neurol. Scand.</i>	Turquia	Revisão
12	Brucki et al. (2015)	<i>Cannabinoids in neurology</i>	<i>Acad. Bras. Neurol.</i>	Brasil	Revisão
13*	Finseth et al. (2015)	<i>Self-reported efficacy of Cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in Colorado</i>	<i>Evid. Based. Complement. Alternat. Med.</i>	Estados Unidos	Estudo observacional transversal
14	Babayeva et al. (2016)	<i>Marijuana compounds: A nonconventional approach to parkinson's disease therapy</i>	<i>Parkinsons Dis.</i>	Estados Unidos	Revisão
15	Mechoulam et al. (2016)	<i>Cannabis - The Israeli perspective</i>	<i>J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.</i>	Israel	Revisão
16*	Balash et al. (2017)	<i>Medical Cannabis in Parkinson disease: real-life patients' experience</i>	<i>Clin. Neuropharmacol.</i>	Israel	Estudo retrospectivo observacional
17	Stampanoni Bassi et al. (2017)	<i>Cannabinoids in Parkinson's disease</i>	<i>Cannabis Cannabinoid Res.</i>	Itália	Revisão
18	Pisanti et al. (2017)	<i>Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications</i>	<i>Pharmacol. Ther.</i>	Itália	Revisão
19	Noel (2017)	<i>Evidence for the use of "medical marijuana" in psychiatric and neurologic disorders</i>	<i>Ment Health Clin.</i>	Estados Unidos	Revisão
20*	Shohet et al. (2017)	<i>Effect of medical Cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease</i>	<i>Eur. J. Pain.</i>	Israel	Estudo observacional aberto, não controlado
21	Suryadevara et al. (2017)	<i>Pros and cons of medical Cannabis use by people with chronic brain disorders</i>	<i>Curr. Neuropharmacol.</i>	Estados Unidos	Revisão
22	Qureshi et al. (2018)	<i>Comprehensive examination of therapies for pain in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis</i>	<i>Neuroepidemiology</i>	Canadá e Paquistão	Revisão sistemática e metanálise
23	Crippa et al. (2018)	<i>Translational investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age</i>	<i>Front. Immunol.</i>	Brasil	Revisão
24	Almeida et al. (2018)	<i>Pharmacological treatment for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease and related conditions: A scoping review</i>	<i>J. Neurol. Sci.</i>	Brasil	Revisão de escopo
25	Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez (2018)	<i>Medical use of cannabinoids.</i>	<i>Drugs</i>	Suíça	Revisão
26	Mainka et al. (2018)	<i>Cannabis in Parkinson's disease: Hype or help?</i>	<i>Fortschr Neurol. Psychiatr.</i>	Alemanha	Revisão
27	Peres et al. (2018)	<i>Cannabidiol as a promising strategy to treat and prevent movement disorders?</i>	<i>Fortschr Neurol. Psychiatr.</i>	Brasil	Revisão
28	Russo (2018)	<i>Cannabis therapeutics and the future of neurology.</i>	<i>Front. Integr. Neurosci.</i>	República Tcheca	Revisão
29*	Udow et al. (2018)	<i>Exacerbation of psychosis triggered by a synthetic cannabinoid in a 70-year-old woman with Parkinson disease</i>	<i>CMAJ</i>	Canadá	Relato de caso
30	Camargo Filho et al. (2019)	<i>Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma</i>	<i>Rev Bras. Neurol.</i>	Brasil	Revisão

		revisão de literatura			
31	Crippa et al. (2019)	<i>Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms?</i>	<i>Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.</i>	Brasil	Revisão
32	Jost e Buhmann (2019)	<i>The challenge of pain in the pharmacological management of Parkinson's disease.</i>	<i>Expert Opin Pharmacother.</i>	Alemanha	Revisão
33	Millar et al. (2019)	<i>A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations</i>	<i>Br J. Clin. Pharmacol.</i>	Reino Unido	Revisão sistemática
34	Patel et al. (2019)	<i>Pros and cons of Marijuana in treatment of Parkinson's disease</i>	<i>Cureus</i>	Estados Unidos	Revisão
35	Scott et al. (2019)	<i>A systematic review of the neurocognitive effects of Cannabis use in older adults</i>	<i>Curr. Addict Rep.</i>	Estados Unidos	Revisão sistemática
36	White (2019)	<i>A review of human studies assessing Cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential</i>	<i>J. Clin. Pharmacol.</i>	Estados Unidos	Revisão
37	Alves et al. (2020)	<i>Cannabis sativa: Much more beyond Δ9-tetrahydrocannabinol</i>	<i>Pharmacol. Res.</i>	Portugal	Revisão
38	Bougea et al. (2020)	<i>Medical Cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review</i>	<i>Complement Ther Clin Pract.</i>	Grécia	Revisão sistemática
39	Buhmann et al. (2020)	<i>Management of Pain in Parkinson's Disease</i>	<i>J. Parkinsons Dis.</i>	Alemanha	Revisão
40	Cravanas e Frei (2020)	<i>The effects of Cannabis on hallucinations in Parkinson's disease patients.</i>	<i>J. Neurol. Sci.</i>	Estados Unidos	Revisão
41	Dash et al. (2020)	<i>Emerging potential of cannabidiol in reversing</i>	<i>Ageing Res. Rev.</i>	República da Coreia e Bangladesh	Revisão
42	Deuel e Seeberger (2020)	<i>Complementary therapies in Parkinson disease: a review of acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, yoga, and Cannabis</i>	<i>Neurotherapeutics.</i>	Estados Unidos	Revisão
43*	Faria et al. (2020)	<i>Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease</i>	<i>J. Psychopharmacol.</i>	Brasil	Ensaio clínico randomizado duplo-cego cruzado
44	Ferreira et al. (2020)	<i>Neuroprotection or neurotoxicity of illicit drugs on Parkinson's disease</i>	<i>Life (Basel).</i>	Portugal	Revisão
45	Ferreira-Junior et al. (2020)	<i>Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease</i>	<i>Rev. Bras. Psiquiatr.</i>	Brasil	Revisão
46	Fiani et al. (2020)	<i>Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders</i>	<i>Neurol. Sci.</i>	Estados Unidos	Revisão
47	Hawes et al. (2020)	<i>Cannabidiol products: Review of the regulatory and clinical considerations</i>	<i>J. Nurse Pract.</i>	Estados Unidos	Revisão
48*	Leehey et al. (2020)	<i>Safety and tolerability of cannabidiol in Parkinson disease: An open label, dose-escalation study</i>	<i>Cannabis Cannabinoid Res.</i>	Estados Unidos	Estudo de dose escalonamento aberto
49	Mendonça et al. (2020)	<i>Neurobiological findings underlying depressive behavior in Parkinson's disease: A review</i>	<i>Int. Immunopharmacol.</i>	Brasil	Revisão
50*	Micheli et al. (2020)	<i>Cannabis in patients with Parkinson's disease in Argentina. A cross sectional study</i>	<i>Parkinsonism Relat. Disord.</i>	Argentina	Estudo observacional transversal
51	Owusu et al. (2020)	<i>Application of cannabinoids in neurosciences: Considerations and implications</i>	<i>Crit. Care Nurs Q.</i>	Estados Unidos	Revisão
52	Patricio et al. (2020)	<i>Cannabidiol as a therapeutic target: Evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in Parkinson's disease</i>	<i>Front. Pharmacol.</i>	México	Revisão

53	Pauli et al. (2020)	<i>Cannabidiol drugs clinical trial outcomes and adverse effects.</i>	<i>Front. Pharmacol.</i>	Estados Unidos	Revisão
54*	Peball et al. (2020)	<i>Non-motor symptoms in Parkinson's disease are reduced by Nabilone.</i>	<i>Ann. Neurol.</i>	Áustria	Ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo
55	Powell et al. (2020)	<i>Treating hallucinations in Parkinson's disease. Expert review of neurotherapeutics</i>	<i>Expert Rev. Neurother.</i>	Austrália	Revisão
56*	Almeida et al. (2021)	<i>Cannabidiol for rapid eye movement sleep behavior disorder</i>	<i>Mov. Disord.</i>	Brasil	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase II/III
57*	Feeney et al. (2021)	<i>Weeding through the haze: a survey on Cannabis use among people living with Parkinson's disease in the US</i>	<i>NPJ Parkinson's Dis.</i>	Estados Unidos	Estudo observacional transversal
58	Kolongowski e Tjiattas Saleski (2021)	<i>Cannabidiol: Background and literature review of potential treatments</i>	<i>Osteopath. Fam. Phys.</i>	Estados Unidos	Revisão
59	Mylius et al. (2021)	<i>Diagnosis and management of pain in Parkinson's disease: A new approach</i>	<i>Drugs Aging</i>	Suíça, Alemanha, Brasil e Argentina	Revisão
60	O'Sullivan et al. (2021)	<i>Could cannabidiol be a treatment for coronavirus disease-19-related anxiety disorders?</i>	<i>Cannabis Cannabinoid Res.</i>	Estados Unidos, Reino Unido e Canadá	Revisão
61	Pérez-Olives et al. (2021)	<i>Recent advances in the potential of Cannabinoids for neuroprotection in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases.</i>	<i>Adv. Exp. Med. Biol.</i>	Espanha	Capítulo de livro
62*	Pizzolato et al. (2021)	<i>Cannabis dopaminergic effects induce hallucinations in a patient with Parkinson's disease</i>	<i>Medicina</i>	Estados Unidos	Relato de caso
63	Rietcheck et al. (2021)	<i>A review of the current evidence connecting seborrheic dermatitis and Parkinson's disease and the potential role of oral cannabinoids</i>	<i>Dermatology</i>	Estados Unidos	Revisão
64	Stasiłowicz et al. (2021)	<i>Cannabis sativa L. as a natural drug meeting the criteria of a multitarget approach to treatment</i>	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	Polônia	Revisão
65	Urbi et al. (2021)	<i>Effects of Cannabis in Parkinson's disease: A Systematic review and meta-analysis.</i>	<i>J. Parkinsons Dis.</i>	Austrália	Revisão sistemática e metanálise
66	Velayudhan et al. (2021)	<i>Safety and tolerability of natural and synthetic cannabinoids in adults aged over 50 years: A systematic review and meta-analysis</i>	<i>PLoS Med.</i>	Reino Unido	Revisão sistemática e metanálise
67	Verma et al. (2021)	<i>Cannabis, a miracle drug with polyvalent therapeutic utility: Preclinical and clinical - based evidence</i>	<i>Med. Cannabis Cannabinoids</i>	Índia	Revisão
68	Yan et al. (2021)	<i>Pharmacological interventions for REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A systematic review</i>	<i>Front. Aging Neurosci. .</i>	China	Revisão sistemática
69*	Yenilmez et al. (2021)	<i>Cannabis in Parkinson's disease: The patients' view</i>	<i>J. Parkinsons Dis.</i>	Alemanha	Estudo observacional transversal
70	Bahji et al. (2022)	<i>Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review</i>	<i>J. Cannabis Res.</i>	Canadá	Revisão sistemática de estudos mistos
71	Bhunja et al. (2022)	<i>Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review</i>	<i>Front. Pharmacol.</i>	Estados Unidos	Revisão sistemática

72	Costa et al. (2022)	<i>Cannabinoids in late life Parkinson's disease and dementia: Biological pathways and clinical challenges</i>	<i>Brain Sci.</i>	Brasil	Revisão
73*	Almeida et al. (2022)	<i>The effect of cannabidiol for restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder: A post hoc exploratory analysis of phase 2/3 clinical trial</i>	<i>Cannabis Cannabinoid Res.</i>	Brasil	Análise exploratória post hoc de um ensaio clínico de fase II/III, paralelo, duplo-cego, controlado por placebo
74*	Ellmerer et al. (2022)	<i>Eye tracking in patients with Parkinson's disease treated with nabilone - Results of a phase II, placebo-controlled, double-blind, parallel-group pilot study</i>	<i>Brain Sci.</i>	Áustria	Ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
75*	Erga et al. (2022)	<i>Cannabis use in Parkinson's disease - A nationwide online survey study.</i>	<i>Acta Neurol. Scand.</i>	Noruega	Estudo transversal
76	Figura et al. (2022)	<i>Cannabis in Parkinson's disease - The patient's perspective versus clinical trials: a systematic literature review</i>	<i>Neurol. Neurochir. Pol.</i>	Polônia	Revisão sistemática
77*	Holden et al. (2022)	<i>Higher risk, higher reward? Self-reported effects of real-world Cannabis use in Parkinson's disease</i>	<i>Mov. Disord. Clin. Pract.</i>	Estados Unidos	Estudo observacional transversal
78*	Kanjanarangsichai et al. (2022)	<i>Cannabidiol-enriched Cannabis extraction product in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in Buriram Hospital</i>	<i>J. Neurosci. Rural Pract.</i>	Tailândia	Ensaio clínico duplo-cego
79	Kim et al. (2022)	<i>Cannabidiol (CBD) consideration in Parkinson disease</i>	<i>J. Nurse Pract.</i>	Estados Unidos	Revisão
80	Lacroix et al. (2022)	<i>What do we know about medical Cannabis in neurological disorders and what are the next steps?</i>	<i>Front. Pharmacol.</i>	França	Revisão
81	Legare et al. (2022)	<i>Therapeutic potential of Cannabis, cannabidiol, and cannabinoid-based pharmaceuticals</i>	<i>Pharmacology</i>	Estados Unidos	Revisão
82	Oikonomou e Jost (2022)	<i>Randomized controlled trials on the use of Cannabis-based medicines in movement disorders: a systematic review</i>	<i>J. Neural Transm.</i>	Alemanha	Revisão sistemática
83	Ortiz et al. (2022)	<i>Medicinal Cannabis and central nervous system disorders</i>	<i>Front. Pharmacol.</i>	Estados Unidos	Revisão
84	Paes-Colli et al. (2022)	<i>Phytocannabinoids and Cannabis-based products as alternative pharmacotherapy in neurodegenerative diseases: From hypothesis to clinical practice</i>	<i>Front. Cell. Neurosci.</i>	Brasil	Revisão
85*	Peball et al. (2022)	<i>Effects of nabilone on sleep outcomes in patients with Parkinson's disease: A post-hoc analysis of NMS-Nab study</i>	<i>Mov. Disord. Clin. Pract.</i>	Áustria	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos
86	Silva et al. (2022)	Uso terapêutico da Cannabis medicinal em pessoas com doença neurológica degenerativa	<i>Rev. Pesqui. (Univ. Fed. Estado Rio J., Online)</i>	Brasil	Revisão
87	Viana et al. (2022)	<i>Cannabis sativa and cannabidiol: A therapeutic strategy for the treatment of neurodegenerative diseases?</i>	<i>Med. Cannabis Cannabinoids.</i>	Brasil	Revisão
88	Díaz Rodríguez et al. (2023)	<i>Uso de cannabidiol para el control de síntomas refractarios en síndromes convulsivos y</i>	<i>Alerta</i>	El Salvador	Revisão

		<i>enfermedades neurodegenerativas</i>			
89*	Morris et al. (2023)	<i>A retrospective medical record review of adults with non-cancer diagnoses prescribed medicinal Cannabis</i>	<i>J. Clin. Med.</i>	Austrália	Estudo de coorte retrospectivo
90	Tambe et al. (2023)	<i>Neuroprotective potential of cannabidiol: Molecular mechanisms and clinical implications</i>	<i>J. Integr. Med.</i>	Brasil e Índia	Revisão

Nota: O símbolo * indica o número dos artigos de estudo-base representados na Tabela 2. Fonte: Autoria própria (2024).

Nesta revisão de escopo, foi realizada uma análise dos 90 artigos selecionados, os quais foram integralmente discutidos no decorrer do trabalho com o objetivo de oferecer uma perspectiva abrangente sobre o estado atual da pesquisa, destacando tanto os resultados positivos, quanto às possíveis limitações metodológicas e os dados de incertezas a serem explorados. No entanto, optou-se por apresentar de modo mais detalhado 23 artigos-base, que fornecem dados primários acerca do uso da *Cannabis* na DP na Tabela 2, a qual inclui ensaios clínicos, relatos de casos e estudos observacionais.

As autoras decidiram focar na apresentação detalhada desses tipos de estudo, pois os demais materiais, revisões e o capítulo de livro, ainda que informativos, tendem a repetir informações já publicadas e, por consequente, derivam dos artigos originais apresentados nesta Tabela 2. Essa decisão foi motivada pela busca de dados primários e diretamente relevantes, considerando que esses estudos oferecem novas perspectivas ou destacam a efetividade e segurança da intervenção estudada, em vez de apenas reiterar conhecimentos já estabelecidos na literatura. A inclusão de estudos-base em uma tabela separada visa facilitar a visualização e a compreensão direta dos resultados com informações mais sólidas, possibilitando uma análise mais crítica e detalhada das evidências encontradas.

Adicionalmente, a análise de estudos originais permite identificar as possíveis lacunas existentes na literatura, bem como avaliar dados cruciais para esta pesquisa, como os diferentes componentes da *Cannabis sativa* utilizados, dosagens, métodos de administração, potenciais efeitos adversos e outras informações que impactam os indivíduos com DP. A apresentação destes resultados segue na Tabela 2, abaixo.

Tabela 2 - Autores/ano, características do estudo, resultados encontrados e limitações segundo os autores dos estudos clínicos presentes nesta revisão de escopo.

Nº	Autores/ano	Características do estudo	Resultados encontrados	Limitações listadas pelos autores
3	Zuardi et al. (2009)	Análise de 6 pacientes com DP por 4 semanas. Uso de cápsula oral de CBD 150 - 400 mg/dia.	Observou-se melhora significativa dos sintomas de psicose , sem piora de função motora ou cognitiva. Nenhum efeito adverso foi encontrado.	Não há relatos.
6	Chagas et al. (2014a)	Análise de 4 pacientes com DP por 6 semanas. Uso de solução oral de CBD 75 - 300 mg/dia.	Observou-se melhora significativa e imediata na frequência dos eventos relacionados ao distúrbio de comportamento do sono REM . Contudo, a frequência e a intensidade dos sintomas retornaram aos valores basais após a interrupção do tratamento. Efeitos adversos não foram analisados.	Pequeno tamanho amostral, confirmação limitada do distúrbio do sono REM por polissonografia, curta duração do estudo e dificuldade de avaliação clínica detalhada por se pautar em desfechos secundários.
7	Chagas et al. (2014b)	Análise de 21 pacientes com DP por 6 semanas. Uso de cápsula oral de CBD 75 ou 300 mg/dia.	Observou-se melhora de medidas de qualidade de vida após o uso de CBD. Nenhum efeito adverso foi encontrado em nenhum dos grupos.	Tamanho amostral reduzido e predominância de pacientes em estágios iniciais da doença, o que dificulta a observação de variações significativas. Ademais, o estudo teve uma curta duração e as avaliações foram realizadas em horário padronizado (pela manhã), limitando a análise das flutuações ao

				longo do dia.
9	Lotan et al. (2014)	Análise de 22 pacientes com DP. Uso de 0,5 g da planta <i>Cannabis sativa</i> fumada.	Observou-se melhora significativa na dor , resultando em uma consequente melhoria na qualidade do sono durante o tratamento. Alguns efeitos adversos como sonolência, palpitações e mau gosto bucal foram encontrados.	Ausência de comparativo com efeito placebo e avaliação em um único momento, apenas antes e 30 minutos depois de um uso isolado da <i>Cannabis</i> .
13	Finseth et al. (2015)	Análise de 207 pacientes com DP sobre práticas complementares de tratamento, dos quais 9 utilizavam <i>Cannabis</i> . Formas de administração, derivado canabinoide e dose não foram especificados no estudo.	Observou-se melhora significativa de humor, sono e qualidade de vida . Nenhum efeito adverso ou agravamento dos sintomas prévios foi encontrado.	Amostra possivelmente tendenciosa, uma vez que pacientes que não utilizam práticas complementares teriam maior probabilidade de recusar a pesquisa, o que pode levar a uma superestimação do resultado. Ainda, possível existência de brechas para má interpretação das perguntas e ausência de possibilidade de confirmação clínica das respostas por se tratar de um inquérito autoadministrado.
16	Balash et al. (2017)	Análise de 47 pacientes com DP que estiveram em tratamento com <i>Cannabis</i> por 19 meses, em média. Uso de diferentes métodos e dosagens de canabinoides adaptados a cada paciente. Majoritariamente uso da planta fumada, média de 0,9g.	Os principais resultados apontam para uma melhora com o uso da <i>Cannabis</i> para a dor, qualidade do sono, humor e apetite . Efeitos adversos como tosse (34,9%), tonturas (12,8%), confusão mental, ansiedade e alucinações (17%) foram encontrados. 21,3% dos pacientes aumentaram espontaneamente a dose, o que pode sugerir um potencial viciante da <i>Cannabis</i> .	Administração do questionário por telefone, desenho retrospectivo e uma população altamente motivada, aumentando o risco de vies de seleção e comprometendo a precisão das autoavaliações.
20	Shohet al. (2017)	Análise de 20 pacientes com DP por 10 - 40 semanas. Uso de 1g da planta fumada / vaporizada.	Observou-se melhora relativa da sensibilidade térmica à dor no caso de avaliação prolongada e apenas no lado mais afetado da doença. Efeitos adversos não foram analisados.	Pequeno tamanho amostral, risco de vies do avaliador, além de possível efeito placebo do tratamento. Ausência de randomização cega e de uma padronização na oferta de variedades de <i>Cannabis</i> , o que pode implicar em doses irregulares do composto ativo.
29	Udow et al. (2018)	Análise de 1 paciente com DP após 2 administrações de análogo da <i>Cannabis</i> . Uso de comprimido de nabilona 1g.	Efeitos colaterais como alucinações visuais intrusivas, pânico e paranoia ocorreram em poucas horas após uso do análogo. Houve piora do quadro nas 3 semanas seguintes à interrupção do tratamento, inclusive depois da adição de quetiapina. Paciente com histórico prévio de alucinações ocasionais nos últimos anos.	Não há relatos.
43	Faria et al. (2020)	Análise de 24 pacientes com DP antes e 15 dias depois de uma dose única de <i>Cannabis</i> . Uso de cápsula oral de CBD 300mg.	Observou-se melhora significativa da ansiedade induzida pelo teste de fala em público. Nenhum efeito adverso foi encontrado durante ou após os experimentos.	Pequeno tamanho amostral, curto período entre a administração de CBD e início do teste (90 min) e ausência de outras doses para efeito de comparação. Possibilidade de efeito generalizador de que os sintomas ansiosos induzidos no estudo sejam equivalentes aos da vida diária.
48	Leehey et al. (2020)	Análise de 10 pacientes com DP por 15 dias de tratamento com <i>Cannabis</i> + 2 meses de acompanhamento. Uso de solução oral de CBD 5 - 25 mg/kg/dia.	Observou-se melhora significativa na qualidade do sono, controle emocional e comportamental . Efeitos colaterais como sonolência, fadiga, diarreia e elevação transitória de enzimas hepáticas foram encontrados. Percebeu-se uma correlação direta da frequência dos efeitos adversos com o uso de doses mais altas de CBD.	Pequeno tamanho amostral e ausência de comparativo com grupo placebo. Possibilidade de vies de avaliador.

50	Micheli et al. (2020)	Análise de 121 pacientes com DP que utilizavam <i>Cannabis</i> por diferentes períodos (de 1 dia à 3 anos). Uso de diferentes métodos e dosagens de canabinoides adaptados a cada paciente.	Observou-se melhora subjetiva dos sintomas de ansiedade, dor, sono e depressão em 44,6% dos pacientes. Não houve diferença significativa nos sintomas de constipação, hiposmia, tontura ou incontinência . Efeitos adversos como sonolência (4,95%), piora dos sintomas motores (3,3%) e alucinações (1,65%) foram encontrados.	Não há relatos.
54	Peball et al. (2020)	Análise de 38 pacientes com DP por aproximadamente 68 dias. A dose de nabilone oral variou de 0,25 mg a 1,75 mg por dia, com a dose mediana sendo 0,75 mg por dia durante a fase de randomização.	Observou-se melhora nos sintomas de dor, ansiedade e sono nos pacientes que usaram nabilone (n = 19) em comparação ao placebo (n = 19). Não houve diferença significativa nos sintomas de depressão, fadiga e função cognitiva . Efeitos adversos como tontura, sonolência, boca seca, confusão mental e dor de cabeça foram encontrados e classificados como leves e moderados.	Os participantes poderiam ter uma expectativa negativa em relação ao recebimento de placebo e a possibilidade de generalização dos resultados devido à seleção no estudo apenas dos respondedores na fase aberta.
56	Almeida et al. (2021)	Análise de 33 pacientes com DP por 12 semanas. Uso de cápsula oral de CBD 75 - 300 mg/dia.	Não foi observado diferença nos sintomas de sono, qualidade de vida, depressão e ansiedade entre os grupos CBD e placebo. Efeitos adversos como dor epigástrica, cefaléia, sonolência e tontura foram identificados. Pacientes em uso de placebo relataram mais efeitos adversos que o grupo CBD.	Pequeno tamanho amostral, restrito a um único centro e com ausência de análise séria do CBD.
57	Feeney et al. (2021)	Análise de 1064 pacientes, destes 261 com DP. Uso de diferentes métodos e dosagem de canabinoides adaptados a cada paciente.	Observou-se melhora significativa em sintomas de ansiedade (78%), sono (76,1%) e dor (71,6%) . Efeitos adversos como coordenação prejudicada, tontura, sonolência e hipotensão ortostática foram encontrados. O uso de fórmulas com alto teor de THC foi associado a melhor efetividade, contudo apresentou 7,43 vezes mais chance de ocorrência de efeitos colaterais que os de CBD.	Os pacientes foram obtidos através de uma amostra de conveniência e houve uma baixa taxa de resposta (17,6%), o que provavelmente formou um cenário que não reflete toda população com DP. A necessidade de acesso e uso ativo de um <i>e-mail</i> para receber e participar do estudo pode ter excluído potenciais integrantes, uma vez que estes são predominantemente idosos.
62	Pizzolato et al. (2021)	Análise de 1 paciente com DP, em uso de <i>Cannabis</i> há 2 anos. Uso de 3g da planta fumada por semana.	O início do uso de <i>Cannabis</i> ocorreu sem prescrição médica com o objetivo de controlar dores crônicas pelo paciente. Efeitos adversos como agravamento dos tremores e alucinações foram encontrados, mas reduziram progressivamente até sensação 2 meses após retirada da <i>Cannabis</i> .	Não há relatos.
69	Yenilmez et al. (2020)	Análise de 1348 pacientes com DP, dos quais 113 utilizavam <i>Cannabis</i> . Formas de administração, derivado canabinoide e dose não especificados no estudo.	Observou-se melhora nos sintomas de dor, câibras musculares, depressão e distúrbios do sono . 80% dos participantes que utilizavam THC e 35% dos com CBD puro afirmaram que a <i>Cannabis</i> foi melhor que os medicamentos dopaminérgicos. Efeitos adversos como fadiga, tontura, aumento de apetite, alucinações e agravamento de movimentos involuntários foram encontrados. O uso de fórmulas com alto teor de THC foi	Inexistência de um questionário validado para avaliação subjetiva de pacientes sobre prevalência, efetividade e tolerabilidade da <i>Cannabis</i> na DP até o momento do estudo. Impossibilidade de distinção entre os efeitos do tratamento de diferentes tipos de produtos canabinoides. Não houve avaliação de possível relação entre a carga da doença e os sintomas individuais avaliados. Possibilidade de efeito placebo e exagero nos resultados positivos.

			associado a maior frequência e gravidade de efeitos colaterais (54,5% versus 18,9% para CBD puro).	
73	Almeida et al. 2022	Análise de 18 pacientes com DP + síndrome das pernas inquietas por 14 semanas. Uso de cápsula oral de CBD 75 - 300 mg/dia.	Não foi observado diferença na gravidade dos sintomas da síndrome das pernas inquietas, sem melhora na qualidade do sono . Efeitos colaterais não foram analisados.	Pequeno tamanho da amostra, não sendo possível descartar a possibilidade de um erro do tipo II, o que pode ter influenciado os resultados do estudo.
74	Ellmerer et al. 2022	38 participantes, mas a análise final contou com 24 pacientes com DP por 4 semanas. Uso de comprimido de nabilona 0,25 - 1g. Início com nabilona (0,25 mg à noite), titulação de 0,25 mg até uma dose máxima de 1 mg duas vezes ao dia.	Não foi observado diferença nos paradigmas de movimentos oculares, o que indica nenhuma melhora nas tarefas que exigem controle inibitório central e cognição . Contudo, percebeu-se uma taxa significativamente menor de erro nos testes de início e término em ambos os grupos, nabilona e placebo, indicando efeito aprendizado e consolidação de novas informações preservadas em uso do análogo. Efeitos colaterais não foram analisados.	A análise em questão foi uma adição exploratória a um estudo principal que já estava em andamento. Houve uma limitação a apenas 2 exames para tentar minimizar os efeitos de aprendizagem do teste. O exame de rastreamento ocular não é um padrão ouro para avaliação de cognição.
75	Erga et al. 2022	Análise de 520 pacientes com DP em uso atual ou prévio de <i>Cannabis</i> e 106 cuidadores. Uso de diferentes métodos e dosagem de canabinoides adaptados a cada paciente.	Observou-se melhora moderada em sintomas do sono (52,5%), dor (37,3%), sintomas neuropsiquiátricos (27,1%), sintomas gastrointestinais (25,4%) e sintomas cognitivos (16,7%). Efeitos colaterais foram tidos como raros (4,8%) e não especificados.	Os pacientes foram obtidos através de uma amostra de conveniência e existe a possibilidade de viés de seleção devido, por exemplo, à preocupações com o anonimato ou interesse variado no tema da <i>Cannabis</i> . Questões metodológicas deste tipo de estudo como viés de recordação e desejabilidade social também devem ser consideradas.
77	Holden et al. 2022	Análise de 1881 pacientes com DP. Uso de diferentes métodos e dosagem de canabinoides adaptados a cada paciente.	Observou-se melhora subjetiva em sintomas de sono (62%), ansiedade (58%), dor (55%) e depressão (48%), com alguns participantes relatando redução da necessidade de outros medicamentos prescritos. Efeitos colaterais como boca seca, tontura, problema de memória, aumento de apetite, sonolência e problemas de equilíbrio foram encontrados. Além de leve piora de sintomas prévios de ansiedade, depressão e discinesia. O uso de produtos com alto teor de THC apresentaram maior efetividade, mas também maior risco de efeitos colaterais se comparado ao CBD.	O estudo possui limitações como autorrelatos sem avaliação clínica objetiva e apenas o produto utilizado com mais frequência pelos pacientes foi analisado, sem levar em conta mudanças de tipo ou dose previamente experimentadas pelo mesmo indivíduo. Existe, ainda, a possibilidade de viés nas respostas, uma vez que os entrevistados eram mais jovens e estavam em estágios iniciais da DP. Algumas respostas foram influenciadas por informações sobre o uso pouco frequente de cannabis, com 21,5% utilizando há menos de um mês e 15,2% com menos de um uso mensal.
78	Kanjanarangsichai et al. 2022	Análise de 36 pacientes com DP por 8 semanas. Uso de óleo sublingual de CBD + THC com a dose diária ajustada a cada paciente (média de 15mg de CBD e 0,6 mg de THC).	Observou-se alterações de parâmetros laboratoriais que sugerem melhora da função renal e hepática . Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de ansiedade e depressão da HADS e houve piora da qualidade de vida no grupo que usou <i>Cannabis</i> em comparação com o placebo. Efeitos colaterais como boca seca e perturbação gastrointestinal foram encontrados em uma taxa similar nos grupos tratados com <i>Cannabis</i> (47,3%) e placebo (47,1%).	Pequeno tamanho amostral, ausência de avaliação fatores chave como função cognitiva e níveis de marcadores inflamatórios. A dosagem baixa de canabidiol usada pode não representar uma dosagem terapêutica eficaz.
85	Peball et al. 2022	Análise de 31 pacientes com DP por 10 semanas.	Observou-se melhora significativa para sintomas do sono em 77,4% dos pacientes com uso de nabilona (n = 17) em comparação	Risco de viés por análise post-hoc, pequeno tamanho amostral e ausência de avaliação do sono por polissonografia, sendo os resultados

		Uso de cápsula oral de nabilone com uma média de 0,86 mg/dia.	com o placebo (n = 14). A retirada da substância levou a uma piora dos sintomas em pacientes que passaram para a receber placebo. O uso de nabilone resultou em uma diminuição significativa dos sintomas de insônia, na manutenção do sono e da Síndrome das Pernas Inquietas. Efeitos colaterais não foram analisados	apenas relatados pelo paciente. Além da possibilidade de subestimação dos efeitos devido à uma expectativa negativa dos participantes de receber placebo durante a fase de abstinência do estudo.
89	Morris et al. 2023	Análise de 157 pacientes em uso de <i>Cannabis</i> , dos quais 23 possuíam DP. Uso de diferentes métodos e dosagem de canabinoides adaptados a cada paciente.	Observou-se melhora significativa e imediata nos sintomas de dor e humor , benefícios para fadiga e sono foram percebidos normalmente após o 3º mês, bem como uma melhora progressiva dos espasmos musculares, problemas de respiração, apetite e alívio dos problemas intestinais . Não foram descritos efeitos adversos específicos aos pacientes com DP, mas no geral houve relatos de sonolência (21%), boca seca (7,6%), desorientação (3,8%) e constipação (2,5%).	O estudo, devido ao seu desenho retrospectivo e realização em uma única clínica, pode conter vies e limitar a análise causal. Além disso, os instrumentos usados não detalham especificidades de várias condições, o que dificulta diferenciar as causas de dor e avaliar a efetividade de diferentes tipos de formulações de <i>Cannabis</i> . Ademais, curta duração de estudo, amostra pequena, formulações/modos de administração diferentes, falta de acompanhamento e o estigma em torno do vício e abuso.

Nota: A numeração utilizada corresponde à ordenação estabelecida na Tabela 1. Fonte: Autoria própria (2024).

Fundamentação fisiopatológica para os desfechos analisados

Os efeitos positivos nos SNM da DP decorrem do potencial neuroprotetor que os canabinoides possuem, devido à sua ação nos receptores CB1, CB2 e outros (Costa et al., 2022). Tal interferência é possivelmente resultado da sua versatilidade em controlar o perfil inflamatório cerebral, equilibrar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), atenuar a atividade das células gliais e normalizar a homeostase do glutamato (Velayudhan et al., 2014). A modulação do sistema endocanabinoide pelos compostos exógenos também é capaz de reduzir a disfunção mitocondrial e manter a homeostase do cálcio, o que interfere na cascata pró-apoptótica e promove um suporte neurotrófico (Ferreira et al., 2020).

Segundo Tambe et al. (2023), o potencial de ação neuroprotetora é principalmente devido ao canabidiol (CBD), que diminuiu a nocicepção elevada em camundongos ativando os receptores CB1 e TRPV1. Apesar de o estudo não ter sido feito com humanos, tal fato demonstra o potencial de ação deste canabinoide na DP, uma vez que esse componente também pode atuar por antagonismo do receptor GPR55. Ademais, o CBD pode modular o bloqueio da FAAH, aumentando a anandamida e exercendo uma ação analgésica e antiinflamatória (Tambe et al., 2023). A desregulação do sistema endocanabinoide em pacientes com DP é bem documentada, mas a relação causal com o desenvolvimento da doença ainda não é totalmente compreendida; no entanto, o CBD pode trazer benefícios terapêuticos ao modular esse sistema (Suryadevara et al., 2017).

Dessa forma, ainda que estes efeitos neuroprotetores provenientes da *Cannabis* já tenham sido relatados em modelos animais, sua comprovação em humanos não é facilmente medida (Chagas et al., 2014b). Portanto, esta revisão optou por basear-se no alívio sintomático dos SNM apresentados pelos artigos aqui compilados como medida de prever a efetividade da *Cannabis sativa*.

Categorização dos SNM e frequência de melhora segundo os estudos analisados

Devido ao elevado número de artigos selecionados nesta revisão e ao fato de múltiplos SNM serem abordados em cada estudo, estabeleceu-se a necessidade de associá-los em categorias específicas. Desta forma, diversos sintomas foram agrupados nas categorias dos sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e outros. Contudo, optou-se por manter sono, dor e psicose separadamente já que apresentam alta relevância para o estudo e aparecem frequentemente no decorrer das análises.

Por fim, a categoria qualidade de vida também foi adicionada, uma vez que foi um desfecho positivo descrito em inúmeros trabalhos.

Os SNM que apresentaram melhora pelo uso da *Cannabis sativa*, bem como a melhora da qualidade de vida relacionada, segundo dados dos próprios autores de cada estudo analisado, estão apresentados na Tabela 3, abaixo.

Tabela 3 - Estudos da Tabela 1 que relataram a melhora de SNM com o uso de *Cannabis sativa* em pacientes com DP.

Nº	Autores / ano	Sintomas não motores						
		Dor	Sono	Cognitivos	Psicose	Neuropsiquiátricos	Outros	Qualidade de vida
1	Zuardi (2008)				X			
2	Durán-Ferreras e Chacón (2009)				X			
3*	Zuardi et al. (2009)				X			
4	Bergamaschi et al. (2011)				X			
5	Hill et al. (2012)				X			
6*	Chagas et al. (2014a)		X					
7*	Chagas et al. (2014b)							X
8	Ghaffari e Kluger (2014)	X						
9*	Lotan et al. (2014)	X	X					
10	Velayudhan et al. (2014)				X			
11	Agar (2015)		X		X			
12	Brucki et al. (2015)	X	X		X		X	X
13*	Finseth et al. (2015)		X			X		X
14	Babayeva et al. (2016)	X	X		X	X		X
15	Mechoulam et al. (2016)	X	X					
16*	Balash et al. (2017)	X	X			X		
17	Stampanoni Bassi et al. (2017)	X	X		X			X
18	Pisanti et al. (2017)		X		X			X
19	Noel (2017)	X	X	X	X		X	X
20*	Shohet et al. (2017)	X						
21	Suryadevara et al. (2017)	X	X					
22	Qureshi et al. (2018)	X						
23	Crippa et al. (2018)			X	X			X
24	Almeida et al. (2018)		X					
25	Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez (2018)		X	X	X			X
26	Mainka et al. (2018)	X	X		X			X
27	Peres et al. (2018)		X		X			X
28	Russo (2018)		X		X			
29*	Udow et al. (2018)							
30	Camargo Filho et al. (2019)		X	X	X			X
31	Crippa et al. (2019)		X		X		X	X
32	Jost e Buhmann (2019)	X						
33	Millar et al. (2019)		X		X		X	X
34	Patel et al. (2019)	X	X	X		X	X	
35	Scott et al. (2019)			X				
36	White (2019)		X					
37	Alves et al. (2020)		X		X			X
38	Bougea et al. (2020)	X	X	X	X	X	X	X
39	Buhmann et al. (2020)	X						
40	Cravanas e Frei (2020)	X						
41	Dash et al. (2020)		X	X			X	X

42	Deuel e Seeberger (2020)	X	X	X			X	X
43*	Faria et al. (2020)					X		
44	Ferreira et al. (2020)	X	X	X	X		X	
45	Ferreira-Junior et al. (2020)		X	X	X		X	
46	Fiani et al. (2020)				X			X
47	Hawes et al. (2020)						X	X
48*	Leehey et al. (2020)		X					X
49	Mendonça et al. (2020)					X		
50*	Micheli et al. (2020)	X	X			X		
51	Owusu et al. (2020)		X					
52	Patricio et al. (2020)	X	X		X		X	
53	Pauli et al. (2020)		X	X	X			
54*	Peball et al. (2020)		X			X		
55	Powell et al. (2020)				X			
56*	Almeida et al. (2021)		X					
57*	Feeney et al. (2021)	X	X			X		
58	Kolongowski e Tjiattas-Saleski (2021)		X					X
59	Mylius et al. (2021)	X						X
60	O'Sullivan et al. (2021)		X			X		
61	Pérez-Olives et al. (2021)	X	X					
62*	Pizzolato et al. (2021)							
63	Rietcheck et al. (2021)						X	X
64	Stasiłowicz et al. (2021)	X	X					
65	Urbi et al. (2021)	X	X		X	X		X
66	Velayudhan et al. (2021)		X					
67	Verma et al. (2021)				X			
68	Yan et al. (2021)		X					
69*	Yenilmez et al. (2021)	X	X	X		X	X	
70	Bahji et al. (2022)	X	X		X	X	X	
71	Bhunja et al. (2022)		X		X			X
72	Costa et al. (2022)	X	X		X	X		X
73*	Almeida et al. (2022)							
74*	Ellmerer et al. (2022)							
75*	Erga et al. (2022)	X	X	X		X		
76	Figura et al. (2022)	X	X		X	X		
77*	Holden et al. (2022)	X	X			X	X	
78*	Kanjanarangsichai et al. (2022)							
79	Kim et al. (2022)	X		X		X	X	X
80	Lacroix et al. (2022)				X	X		
81	Legare et al. (2022)			X		X	X	X
82	Oikonomou e Jost (2022)		X			X		X
83	Ortiz et al. (2022)	X	X		X	X		
84	Paes-Colli et al. (2022)		X		X		X	X
85*	Peball et al. (2022)		X					
86	Silva et al. (2022)	X						
87	Viana et al. (2022)	X	X		X	X		X
88	Díaz Rodríguez et al. (2023)			X	X			X
89*	Morris et al. (2023)	X	X			X	X	X
90	Tambe et al. (2023)					X		

Legenda: O símbolo * indica o número dos artigos de estudo base representados na Tabela 2. O símbolo X representa os estudos que relataram a melhora de SNM com o uso de *Cannabis*. Fonte: Autoria própria (2024).

Dor

Dos 90 estudos analisados, 38 relataram que a *Cannabis* reduziu a dor em pacientes com DP. Esta correlação pode ser explicada pelas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas desta planta (Kim et al., 2022). Ao avaliar os principais canabinoides, tanto o CBD quanto o THC podem ser considerados como tratamento adjuvante, uma vez que ambos possuem efeitos potenciais para aliviar a dor crônica. O THC age diretamente nos receptores CB1 e CB2, enquanto o CBD possui ação indireta nos receptores CB1, além de atuar em outros alvos moleculares, como os receptores TRPV1, todos envolvidos na modulação da dor (Viana et al., 2022).

A dor é um sintoma não-motor comum na DP e afeta entre 80 a 95% dos pacientes, sendo predominantemente musculoesquelética devido à rigidez muscular (Mainka et al., 2018). Alterações cerebrais danosas podem inclusive alterar a percepção e o processamento da dor (Buhmann et al., 2020). Em um estudo observacional com 1881 participantes, Holden et al. (2022) demonstraram a versatilidade dos canabinoides para diferentes tipos de dor. 55% dos pacientes com DP relataram uma melhoria nas dores musculares e artrite, 49% tiveram alívio da dor nas costas e 52% notaram melhora em outras dores. No entanto, a coleta de dados foi feita *online* e vários participantes utilizavam diferentes doses, componentes e métodos de ingestão da *Cannabis*, podendo ser uma limitação para a análise da segurança e efetividade dos compostos neste caso. Ainda assim, os dados estão em conformidade com a pesquisa observacional de Yenilmez et al. (2021), em que 43% dos 113 usuários de canabinoides com DP tiveram uma resposta positiva na dor, além de melhora de câibras musculares com o uso concomitante de THC e CBD.

Um estudo realizado no *Hospital Wolper Jewish*, em Sidney, também revelou que 60,9% dos 23 pacientes com DP experimentaram melhorias em vários sintomas, incluindo dor, ao utilizar diariamente uma média de 34,8 a 48,04 mg de CBD e 16,9 a 17,23 mg de THC em forma de óleo oral. A dor melhorou desde o primeiro trimestre e esse benefício persistiu por 12 meses (Morris et al., 2023). No estudo de Balash et al. (2017), 47 pacientes foram avaliados retrospectivamente após uso por no mínimo 3 meses de *Cannabis*, e 81,4% relataram uma redução na dor após o uso de dose média diária de 0,9g na forma de flores e folhas secas, ou óleo. Para Micheli et al. (2020), dos 121 pacientes analisados, cerca de 11 pacientes relataram melhora da dor, porém o estudo foi outro que não especificou a quantidade exata de cada canabinoide utilizado no óleo de *Cannabis*.

Uma discordância entre dois grupos de autores avaliados diz respeito ao tempo para o início de ação dos canabinoides. Para Urbi et al. (2021) o alívio é imediato em diferentes formas de administração, enquanto para Ferreira et al. (2020), o benefício da *Cannabis* depende de um uso crônico, com melhorias relatadas após 1,7 meses de uso. Na linha proposta por Urbi et al. (2021), o estudo observacional de Lotan et al. (2014) mostrou redução significativa da intensidade da dor com o uso de *Cannabis* fumada (0,5g) após 30 minutos. A dor foi avaliada por meio de autorelatos dos 22 pacientes, com o auxílio da escala visual analógica e outros questionários, como o *Short-Form McGill Pain Questionnaire*, tendo a dor diminuído significativamente em ambas as formas de avaliação. Contudo, Shohet et al. (2017) destacaram ausência de ação da *Cannabis* nas vias periféricas e centrais como capaz de modular a dor em pacientes com DP, avaliada com as escalas *Pain Rating Index* (PRI) e *Visual Analogue Scale* (VAS), por aferição até 30 minutos da administração. O limiar de dor ao frio diminuiu significativamente no membro mais afetado apenas após uso prolongado de *Cannabis*, especialmente em pacientes que fumavam.

De acordo com Buhmann et al. (2020), apesar da existência de estudos empíricos sobre o benefício dos canabinoides na dor central e pela presença de receptores em áreas que processam a dor no cérebro, faltam instrumentos que possam avaliar a efetividade da medida na dor em pacientes com DP nestes estudos. Por este motivo, Bougea et al. (2020) destacam que o uso da *Cannabis* deve ser restrito apenas ao tratamento de SNM refratários, uma vez que há falta de evidências seguras sobre o seu uso. Também não se pode colocar a *Cannabis* em patamar de igualdade aos tratamentos já reconhecidos para a dor. Segundo

Qureshi et al. (2018), a redução da intensidade da dor com *Cannabis* foi inferior ao uso de opioides como a safinamida, uma intervenção terapêutica comumente usada para reduzir a dor em pacientes com DP.

Em um panorama global, diversos outros estudos citam a ação da *Cannabis* para a dor em pacientes portadores de DP como Babayeva et al. (2016); Bahji et al. (2022); Buhmann et al. (2020); Brucki et al. (2015); Costa et al. (2022); Cravanas e Frei (2020); Deuel e Seeberger (2020); Erga et al. (2022); Figura et al. (2022); Ghaffari e Kluger (2014); Jost e Buhmann (2019); Mechoulam (2016); Mylius et al. (2021); Noel (2017); Ortiz et al. (2022); Patel et al. (2019); Patricio et al. (2020); Peball et al. (2022); Pérez-Olives et al. (2021); Silva et al. (2022); Stampanoni Bassi et al. (2017); Stasilowicz et al. (2021); e Suryadevara et al. (2017), sem acréscimo de outras informações.

Distúrbios do sono

Dentre os 90 estudos analisados nesta revisão, 56 descreveram a relação do uso da *Cannabis sativa* com os distúrbios do sono em pacientes com DP. Destes 56 estudos, 14 eram primários, incluindo ensaios clínicos, relatos de caso e estudos observacionais. Os principais distúrbios do sono relatados incluíam insônia, fragmentação do sono, sonolência diurna excessiva, síndrome das pernas inquietas, apneia obstrutiva do sono e distúrbio comportamental do sono REM (RBD). As causas desses problemas são multifatoriais e englobam o processo de neurodegeneração característico da doença, que acarreta em desregulação do ciclo sono-vigília e possui, ainda, associação com outros sintomas frequentes como dor, noctúria e distúrbios neuropsiquiátricos (Peball et al., 2022).

Os problemas com o sono também podem ser gerados ou intensificados de maneira secundária pelos medicamentos tradicionalmente usados para o Parkinson (Babayeva et al., 2016), o que corrobora com a necessidade de investigar as alternativas para o manejo dessa e outras manifestações da doença. Nesse sentido, ao avaliar diferentes modalidades de medicina complementar para DP, Finseth et al. (2015) elencaram o uso de *Cannabis* como o tratamento alternativo mais efetivo, com taxa de resposta positiva de 55% no sono, em comparação com outras medidas, como a fisioterapia, acupuntura, terapia cognitivo-comportamental, relaxamento e outros métodos.

Dentre os possíveis obstáculos enfrentados pelos pacientes com DP, destaca-se o RBD, que consiste em uma parassonia, também considerada como um sintoma prodrômico da doença, caracterizada por pesadelos, perda de atonia muscular e atividade encefálica anormal durante o sono. Em uma investigação de 4 pacientes com DP sem tratamento anterior para RBD, observou-se que o CBD é capaz de promover uma redução imediata, substancial e persistente na frequência dos sintomas ao utilizar doses entre 75-300 mg por 6 semanas. Outrossim, como salientado pelos autores, as manifestações do distúrbio retornaram aos valores basais após a suspensão da droga, o que evidencia o potencial de melhora dos canabinoides nesse sintoma não-motor, mas apenas durante seu uso. No entanto, uma limitação deste estudo é o fato de apenas dois pacientes possuírem o diagnóstico confirmado de RBD durante ou após o uso de CBD, por meio de polissonografia ou outro exame, restringindo a capacidade de analisar os efeitos diretos e indiretos da *Cannabis* em melhorar esse sintoma no Parkinson (Chagas et al., 2014a).

Ainda buscando analisar os efeitos do CBD na redução dos sintomas de RBD, Almeida et al. (2021) conduziram um ensaio clínico randomizado de fase II/III, com 33 pacientes de DP. Neste estudo, 17 pacientes foram tratados com cápsulas orais com CBD em um esquema de doses progressivas de 75 a 300 mg/dia em 12 semanas. A frequência semanal de episódios relatados pelo grupo CBD foi menor em todas as avaliações que o grupo placebo, que constava com 16 pacientes. Porém, além de ser uma diferença pouco relevante para os autores e a diminuição na frequência ter sido progressiva para ambos os grupos, esta melhora não foi corroborada por escalas secundárias aplicadas no estudo. Dessa forma, diferentemente dos resultados encontrados por Chagas et al. (2014a), para Almeida et al. (2021) o CBD não promoveu melhora no RBD.

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores conduziu uma análise exploratória pós-hoc para avaliar a efetividade do CBD em pacientes de DP portadores da síndrome das pernas inquietas/*Willis-Ekbom* (RLS/WED). Esta síndrome é atrelada a um distúrbio de integração sensório-motor crônico, que gera sensações desagradáveis e a necessidade de mover as pernas, estando presente em 20 a 49% dos pacientes com DP. No estudo, foram avaliados 18 pacientes com RLS/WED que foram incluídos nos grupos de CBD (n = 6) ou placebo (n = 12) para análises *pós-hoc*, utilizando vídeo-polissonografia antes e após 12 semanas de tratamento. E, assim como no trabalho anterior, a administração de cápsula oral de CBD 75-300 mg não foi eficaz na redução da gravidade dos sintomas, frequência de despertares noturnos ou satisfação do sono. Os autores destacam que, devido ao pequeno tamanho da amostra, não é possível descartar a possibilidade de um erro do tipo II, o que pode ter influenciado os resultados do estudo (Almeida et al., 2022).

No quesito qualidade geral do sono, os resultados foram mais positivos. No estudo de Lotan et al. (2014), dos 22 pacientes em uso diário de *Cannabis* fumada por pelo menos 2 meses como terapia complementar, 12 (54,5%) afirmaram que tiveram uma grande melhora na qualidade do sono; 8 (36,3%) relataram uma melhora leve com uma dose média de 0,5g da planta durante o tratamento. Segundo os autores, este efeito sobre o sono é resultado principalmente do alívio da dor noturna e da característica tranquilizante dos canabinoides. Um estudo transversal demonstrou que 67 dos 88 pacientes (76,1%) que utilizavam *Cannabis* para melhora do distúrbio do sono tiveram uma redução considerável / moderada na gravidade do sintoma (Feeney et al. 2021). Para Morris et al. (2023), a *Cannabis* medicinal foi percebida como benéfica para a melhora do sono por 80% (18 / 23) dos pacientes com DP que usaram para esta indicação. Os escores utilizados para analisar a dificuldade para dormir mostraram melhorias consistentes e significativas ao longo do tempo dos 12 meses desse estudo.

Nesse contexto, Balash et al. (2017) e Holden et al. (2022) também observaram melhorias na qualidade do sono através da percepção subjetiva dos pacientes analisados em uma porcentagem significativa dos casos: 71,7% (33 / 46) e 61,9%, (1164 / 1881) respectivamente. Além disso, Holden et al. (2022) destacam que não houve diferença na melhora da frequência do sono entre os que utilizaram altas doses de THC e aqueles que utilizaram doses semelhantes de THC e CBD. Além disso, as altas doses de THC geralmente estavam associadas à ocorrência de mais efeitos adversos, tolerância e abstinência desenvolvida em casos de uso prolongado. Desse modo, os produtos que combinam THC e CBD parecem ser uma alternativa mais adequada para a melhora do sono em pacientes com DP.

Em 2019, Leehey e colaboradores, explorando doses maiores de CBD (20 mg/kg/dia), observaram melhorias significativas nos instrumentos de avaliação do sono em 10 pacientes que utilizaram CBD em solução oral de óleo de gergelim com 15% THC durante 10-15 dias. Estes benefícios foram mantidos por 2 semanas após a interrupção do tratamento, quando houve a reavaliação. Já Pepall et al. (2020) exploraram os efeitos dos análogos sintéticos da *Cannabis*, utilizando em seu trabalho doses variáveis de nabilona. Em um estudo clínico controlado por placebo com pacientes portadores de Parkinson, 31 apresentaram evidência de problemas de sono e foram considerados elegíveis para análise. Neste estudo, os pesquisadores relataram os efeitos benéficos da nabilona em problemas de sono noturno através da redução de eventos de pernas inquietas, dificuldade para adormecer e para permanecer dormindo, sem causar efeitos adversos graves.

Deve-se também englobar nesta discussão, como evidenciado por Micheli et al. (2020), o custo da *Cannabis*. Através de um questionário que coletou informações de 503 pessoas, dentre as quais 121 relataram uso de *Cannabis* como tratamento alternativo para a DP, praticamente metade dos pacientes (49,6%) consideraram que o elevado preço não contrapesa os efeitos, que por vezes podem não ser significativos.

Na busca por compilar evidências sobre o potencial terapêutico da *Cannabis* no tratamento de SNM da DP, no caso o sono, diversos outros estudos mencionam as avaliações primárias com canabinoides e enfatizam a necessidade de estudos mais robustos para fornecer conclusões mais fortes sobre o potencial terapêutico do CBD (Agar, 2015; Alves et al., 2020; Babayeva et al., 2016; Bahji et al., 2022; Bassi et al., 2017; Bhunia et al., 2022; Bougea et al., 2020; Bruncki et al., 2015; Camargo Filho

et al., 2019; Costa et al., 2022; Crippa et al., 2019; Almeida et al., 2018; Deuel et al., 2020; Erga et al., 2022; Ferreira et al., 2020; Ferreira-Junior et al., 2020; Figura et al., 2022; Fraguas-Sánchez et al., 2018; Kolongowski et al., 2021; Lacroix et al., 2022; Mainka et al., 2018; Mechoulam et al., 2016; Oikonomou et al., 2022; Ortiz et al., 2022; Owusu et al., 2020; O'Sullivan et al., 2021; Paes-Colli et al., 2022; Patel et al., 2019; Pérez-Olives et al., 2021; Peres et al., 2018; Pisanti et al., 2017; Russo, 2018; Stasiłowicz et al., 2021; Suryadevara et al., 2017; Urbi et al., 2021; Velayudhan et al., 2021; Viana et al., 2022; White, 2019; Yan et al., 2021).

Portanto, existem dados conflitantes quanto à real efetividade da *Cannabis* para o sono como elucidado por Stampanoni Bassi et al. (2017) e Pauli et al. (2020). De acordo com Erga et al. (2022), essas inconsistências podem ser explicadas pelas diferenças nos métodos de estudos, dosagens utilizadas e pela duração do tratamento, que geralmente é curta. Mas, como enfatizado por Mainka et al. (2018), os dados empíricos e estudos de forma geral apoiam a utilidade dos canabinoides em distúrbios do sono.

Sintomas cognitivos

Dentre os sintomas cognitivos mais frequentemente relatados pelos pacientes com DP estão o comprometimento da memória e da concentração. Esta informação pôde ser comprovada através da pesquisa telefônica observacional retrospectiva de Balash et al. (2017), na qual foram incluídos 47 pacientes. Destes, 33 se queixaram de problemas de memória, dos quais 7 classificaram como grave, 18 como moderada e 8 como leve. Proporções semelhantes foram obtidas para concentração.

A pesquisa observacional de Erga et al. (2022) mostrou que 16,7% dos participantes tiveram benefícios nos níveis de atenção e memória com o uso de *Cannabis*, os quais também foram apontados por outros autores (Ferreira et al., 2020; Patel et al., 2019). Scott et al. (2019) também indicaram que pacientes com DP que fizeram uso de *Cannabis* apresentaram menos problemas de memória e melhora na atenção. Porém, tais dados são baseados em autorrelatos e precisam ser confirmados por medidas objetivas. Diferentemente desses trabalhos, Balash et al. (2017) afirma que 6,5% dos pacientes que fumavam uma média de 0,9g de *Cannabis sativa* relataram uma amnésia de curto prazo como efeito adverso.

Alguns estudos afirmam que houve melhora na cognição e na comunicação com doses diárias de 300mg de CBD (Chagas et al., 2014a; Díaz Rodríguez et al., 2023; Dash et al., 2020; Ferreira-Júnior et al., 2020; Kim et al., 2022). Outros destacam que doses orais de 150 a 400mg de CBD não alteraram o desfecho nos sintomas cognitivos, mas também não causaram uma piora do estado prévio (Ferreira-Junior et al., 2020); assim como a nabilona (Ellmerer et al., 2022).

Assim sendo, embora algumas evidências sugiram que o uso de CBD e *Cannabis* possam beneficiar os sintomas cognitivos em pacientes com DP, os resultados são variados e frequentemente baseados em autorrelatos. Assim, estudos futuros devem utilizar medidas objetivas para confirmar a efetividade e a segurança do uso da *Cannabis* no tratamento desses SNM, bem como avaliar a sua relação com a ocorrência de efeitos adversos, como a amnésia de curto prazo e outras reações negativas possíveis.

Psicose

Os sintomas psicóticos foram citados como melhorados pelo uso da *Cannabis* em 38 estudos. Crippa et al. (2018) citam que o CBD, assim como o antipsicótico Clozapina, pode proteger contra mudanças patológicas na expressão de proteínas importantes para a função neuronal no córtex do lobo frontal (mPFC). Dessa forma, previne tanto a diminuição de Parvalbumina, proteína importante para a regulação da atividade neuronal e equilíbrio excitatório-inibitório no cérebro, quanto o aumento de fatores de transcrição FosB/ Δ FosB (associado à ativação neuronal repetida ou crônica). Esses efeitos são importantes porque ajudam a manter o equilíbrio neuronal e a reduzir os sintomas psicóticos.

Um estudo piloto avaliou a resposta dos sintomas psicóticos de 6 pacientes com DP ao tratamento com dose de 150 mg de CBD aumentada semanalmente em 150 mg, de acordo com a resposta clínica, por 4 semanas. O CBD diminuiu de forma significativa os sintomas psicóticos, sem prejudicar a função motora e sem efeitos adversos. A forma de avaliação utilizada foi por meio dos questionários *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) e o *Parkinson Psychosis Questionnaire* (PPQ), reforçando a confiança dos resultados obtidos na análise (Zuardi, 2008; Zuardi et al., 2009). Diversos autores também citam o estudo e destacam o uso da *Cannabis* na melhora dos sintomas psicóticos sem gerar efeitos adversos (Agar, 2015; Alves et al., 2020; Babayeva et al., 2016; Bahji et al., 2022; Bergamaschi et al., 2011; Bougea et al., 2020; Bhunia et al., 2022; Camargo Filho et al., 2019; Costa et al., 2022; Crippa et al., 2019; Díaz Rodrigues, 2023; Durán-Ferreras & Chacón, 2009; Ferreira et al., 2020; Ferreira-Junior et al., 2020; Fiani et al., 2020; Figura et al., 2022; Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018; Hill et al., 2012; Lacroix et al., 2022; Mainka et al., 2018; Millar et al., 2019; Noel, 2017; Ortiz et al., 2022; Paes-Colli et al., 2022; Patricio et al., 2020; Pauli et al., 2020; Pisanti et al., 2017; Powell et al., 2020; Russo, 2018; Stampanoni Bassi et al., 2017; Urbi et al., 2021; Velayudhan et al., 2014; Verma et al., 2021; Viana et al., 2022).

Com relação aos compostos canabinoides, Velayudhan et al. (2014) destacam o efeito neuroprotetor do THC, porém ressaltam que esse componente exige cuidado em pacientes com DP. Seus efeitos psicotrópicos podem induzir a psicose em pacientes predispostos (Figura et al., 2022), como evidenciado por Brucki et al. (2015), os quais destacam que o THC pode ocasionar efeitos psicopatológicos graves (1%), dependendo da quantidade utilizada. Ainda, consideram que o uso de CBD puro na DP é mais seguro e efetivo na psicose. No estudo de Crippa et al. (2018), o pré-tratamento com administração endovenosa de CBD (5 mg) preveniu os sintomas psicóticos induzidos pelo Δ^9 -THC (1.25 mg), indicando que o CBD pode neutralizar os efeitos psicoativos do Δ^9 -THC.

Ainda, ao analisar outras formas de administração da *Cannabis sativa*, Balash et al. (2017) observaram que a psicose pode ser relatada como efeito adverso do tratamento com fumo de flores e folhas da planta. Por meio de uma pesquisa telefônica retrospectiva, os autores coletaram dados de pacientes com DP e, apesar de observarem melhora em outros SNM como dor e humor, 2,1% dos 47 participantes afirmaram ter desenvolvido psicose ao longo do tratamento.

Por meio de uma análise detalhada, observou-se que cada um dos estudos incluídos nesta revisão de escopo sobre a melhora dos sintomas psicóticos se baseia em uma única referência. Além disso, esse único estudo possui uma amostra pequena, com 6 pacientes analisados. Tal fato restringe a capacidade de realizar comparações entre diferentes pesquisas, uma vez que não há múltiplas fontes de dados disponíveis para análise. Portanto, é evidente a necessidade de mais investigações futuras com ensaios clínicos randomizados que possam fornecer dados mais consistentes e abrangentes sobre o uso da *Cannabis* no tratamento da psicose.

Sintomas neuropsiquiátricos

É evidente que a regulação do humor e do comportamento humano sofrem influências do sistema endocanabinoide, indicando que a depressão na DP pode ser resultado, entre outros fatores, do desequilíbrio dessas substâncias característico da doença (Patel et al., 2019). Segundo Patel et al. (2019), a depressão é um SNM que afeta até 50% dos pacientes com DP. Contudo, para Balash et al. (2017) esse sintoma pode ser ainda mais prevalente nessa população, conforme foi evidenciado em 43 dos 47 participantes que sofriam do distúrbio em seu estudo. Assim, o CBD apresenta-se como um potencial adjuvante no tratamento da depressão associada à DP, bem como da ansiedade (Babayeva et al., 2016; Urbi et al., 2022). Para Holden et al. (2022), pacientes que utilizaram *Cannabis* podem apresentar melhora em mais de 50% no sintoma, além de reduzirem sintomas ansiosos e delírios (Erga et al., 2022). Tais efeitos advindos dos canabinoides são decorrentes principalmente de sua ação como agonista do receptor 5HT1-A (Tambe et al., 2023).

No estudo de Feeney et al. (2022), o uso de *Cannabis* foi relatado por 45.5% dos usuários com DP como tratamento para ansiedade, dos quais 78% relataram uma melhora moderada ou considerável na gravidade e 67% tiveram redução da frequência. Apesar de não evidenciarem especificações quanto à dose utilizada para tratar o sintoma, O'Sullivan et al., (2021) mostraram que doses de CBD variando de 300 mg a 800 mg foram suficientes para minimizar sintomas ansiosos em vários grupos, incluindo pacientes com Parkinson. Nesse contexto, Crippa et al. (2018) demonstraram através de um estudo com ressonância magnética funcional (fMRI), que o CBD (600 mg) reduziu a atividade em regiões cerebrais associadas ao medo e à ansiedade, como a amígdala e o cíngulo anterior, em pessoas saudáveis. Tal fato, associado aos demais dados empíricos, demonstra o potencial do CBD no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos da DP.

Um estudo recente de Faria et al. (2020), realizado com 24 pacientes com DP, mostrou que a administração aguda de 300 mg de CBD reduziu a ansiedade e a amplitude do tremor em situações de ansiedade, comparado ao placebo. Entretanto, este estudo foi citado juntamente com outros por Bougea et al. (2020) e, embora existam algumas evidências preliminares de benefício, os autores concluíram que faltam evidências de alta qualidade sobre os efeitos terapêuticos dos canabinoides na DP. Para os autores, questões metodológicas, inconsistências nos resultados de ensaios clínicos e limitações impostas pelo status legal da *Cannabis* foram as principais responsáveis pela falta de robustez nos estudos.

Outros trabalhos também destacaram o efeito ansiolítico e antidepressivo do CBD, porém sem adicionais de informações relevantes (Bahji et al., 2022; Erga et al., 2022; Figura et al., 2022; Holden et al., 2022; Kim et al., 2022; Legare et al., 2022; Mendonça et al., 2020; Micheli et al., 2020; Oikonomou & Jost, 2022; Ortiz et al., 2022; Viana et al., 2022).

Além disso, segundo Morris et al (2023), houve uma diminuição significativa nos sintomas de humor após 3 meses de uso de *Cannabis* em pacientes com DP em uso de diferentes doses e modos de administração. No estudo de Finseth et al. (2015), 5 dos 9 pacientes (56%) com DP em uso de *Cannabis* relataram grande melhora de seus sintomas, com foco para percepções do humor. Sendo esta a terapia alternativa classificada como mais eficaz para melhora do humor e sono pelos participantes

No estudo observacional retrospectivo de Balash et al. (2017), a *Cannabis* medicinal melhorou significativamente o humor em 76,6% dos pacientes com DP (35/46). No entanto, efeitos colaterais que podem ser enquadrados na categoria de sintomas neuropsiquiátricos como confusão e alucinações também foram relatados por 8 dos participantes (17%). Informação que vem de encontro com a percepção de Lacroix et al. (2022) que observaram um potencial benéfico da *Cannabis* medicinal sobre alucinações e desorientação. Isto reforça a necessidade de maiores estudos para esclarecimento da eficiência dos canabinoides sobre estas e outras manifestações.

O CBD parece ser a alternativa mais segura e efetiva na DP para estes sintomas, contudo, Holden et al. (2022) associaram uma melhora mais significativa em produtos com maiores proporções de THC para os sintomas de depressão. Essa correlação foi observada por Yenilmez et al. (2021), afinal 54,1% dos usuários de CBD oral tiveram uma melhora subjetiva da depressão e ansiedade em seu estudo, versus 68,2% dos usuários com a inalação de composto com THC.

No tocante ao uso de THC, Pizzolato et al. (2021) descrevem que ele deve ser administrado com cautela, pois seu uso em pacientes com DP pode exacerbar os sintomas neuropsiquiátricos, como a alucinação. Em seu relato de caso, um paciente de 57 anos com DP fumou 3g de *Cannabis* por semana durante dois anos para tratar a dor crônica nas costas, período em que também apresentou sintomas de alucinações desde o início do uso medicinal da planta. Após a realização de testes farmacogenéticos, descobriu-se que ele possuía variantes nos genes COMT e HTR2A, que poderiam aumentar os níveis de dopamina e predispor o paciente a alucinações visuais. Dessa forma, como o THC é o principal componente psicoativo da *Cannabis* e é responsável por modular os neurônios dopaminérgicos alterando os níveis de dopamina no cérebro, concluiu-se que tal fato pode ter precipitado o aumento das alucinações devido às alterações genéticas predisponentes. Após a descontinuação do uso de *Cannabis*, as alucinações do paciente começaram a diminuir lentamente até cessar.

Explorando outros compostos canabinoides, Costa et al. (2022) evidenciaram que a nabilona, pode melhorar a ansiedade, tremores induzidos por ansiedade e sintomas de humor, incluindo depressão, em pacientes com DP. Adicionalmente, Peball et al. (2020) mostraram que a nabilona, em doses diárias de 0,25 mg a 1 mg, melhorou significativamente o humor ansioso em pacientes com DP durante a fase duplo-cega do estudo.

Outros SNM

Como discutido, as manifestações não-motoras da DP são extremamente variáveis e podem afetar diversos sistemas do corpo. Alguns exemplos adicionais, além dos já citados anteriormente nesta pesquisa, incluem: urgência miccional, constipação, diarreia, alteração do apetite, náuseas, perda olfativa, dermatite seborreica, problemas respiratórios, fadiga e tontura. Porém, ainda que todos esses sintomas fossem mencionados nos estudos analisados, diversos deles não foram aprofundados e, por isso, foram agrupados em uma única categoria.

Por meio de uma pesquisa que incluiu 1348 questionários, Yenilmez et al. (2021) descreveram que mais de 40% dos pacientes com DP apresentavam algum problema urinário, o que, segundo Brucki et al. (2015), pode ser minimizado através do uso de CBD. Contudo, ao se considerar os dados de Balash et al. (2017), o potencial dos canabinoides neste caso pode ser discreto. Dos 33 pacientes avaliados, 72,7% afirmaram não perceber alteração dos sintomas urinários, 9,1% relataram piora e apenas 18,2% obtiveram melhora. Porém no quesito constipação intestinal e apetite, 64,5% das pessoas do mesmo estudo identificaram respostas positivas advindas da *Cannabis*.

No estudo de Erga et al. (2022), 15 dos 59 pacientes com DP e experiência com *Cannabis sativa* relataram melhora no item “gastrointestinal e outros”, o qual inclui manifestações como incontinência, obstipação, dificuldades para comer ou beber, tontura, salivação excessiva e náuseas. No entanto, no estudo não é possível identificar se todos os pacientes experimentaram melhora em todos esses sintomas. Similarmente, Holden et al. (2022) ressaltam que os participantes tiveram melhorias significativas na constipação e na diarreia ao utilizarem mais de 50 mg de THC, assim como os que tomaram mais de 200 mg de CBD também constataram melhorias significativas na constipação.

Já Morris et al. (2023) destacam benefícios no apetite e problemas respiratórios. Através de análise post hoc, os autores demonstraram progressos substanciais na pontuação para problemas respiratórios até 6 meses e para problemas intestinais até 9 meses. A partir desses tempos destacados, ambos sintomas não estavam mais causando sofrimento significativo aos pacientes e pararam de ser analisados. Os distúrbios olfativos também apresentaram melhora, de acordo com Legare et al. (2022), que traz relatos do estudo recente de fase II de Peball et al. (2020), o qual afirma que a nabilona tem potencial para reduzir a perda olfativa na DP, sem fornecer detalhes específicos de como ele foi conduzido.

Outros SNM, como a dermatite seborreica, podem ser melhorados através da terapia canabinoide. Rietcheck et al. (2021) descrevem que os canabinoides, como o CBD oral e outros fitocannabinoides não psicoativos, como o cannabidiol e a tetraidrocanabivarina, reduzem a proliferação das glândulas sebáceas e a produção de lipídios, ativando os receptores TRPV4 e CB2, consequentemente diminuindo a inflamação dos sebócitos humanos. Dessa forma, esses canabinoides tornam-se uma possibilidade para a dermatite seborreica na DP, após a realização de estudos específicos.

Por fim, a melhora da fadiga foi relatada por diversos autores (Ferreira et al., 2020; Morris et al., 2023; Patel et al., 2019; Peball et al., 2022), enquanto, de acordo com Días Rodriguez et al. (2023), doses altas de 1600mg/dia de CBD culminaram na fadiga como efeito adverso, porém reversível após ajuste de dose ou retirada da substância, o que demonstra a importância de mais estudos clínicos para avaliar a segurança da dosagem utilizada.

Impacto na qualidade de vida

A qualidade de vida é uma medida abrangente, que engloba vários aspectos do bem-estar físico, emocional, psicológico e social de um indivíduo. Todos esses parâmetros estão frequentemente associados ao alívio de algum SNM para pacientes com DP. Embora a melhoria na qualidade de vida não tenha sido um objetivo inicial desta pesquisa, ela foi incorporada após a constatação de que 34 dos estudos incluídos nesta revisão de escopo analisavam com destaque este parâmetro em suas discussões. A maioria dos trabalhos relatou melhorias relacionadas direta ou indiretamente ao alívio dos SNM, indicando que o uso de *Cannabis sativa* pode contribuir significativamente tanto para a melhora das manifestações específicas, quanto na sensação global de bem-estar dos pacientes.

Assim, Chagas et al. (2014b) evidenciaram melhorias expressivas em pacientes tratados com CBD 300 mg/dia em comparação com um grupo que recebeu placebo. A análise foi realizada por meio do *Parkinson's Disease Questionnaire-39* (PDQ-39), um instrumento de autorrelato que avalia 8 diferentes fatores relacionados à funcionalidade, desconforto, estigma e bem-estar de pacientes com DP, tendo boa confiabilidade para medida de qualidade de vida. Baseado nisso, sugere-se que os benefícios estavam principalmente relacionados com propriedades ansiolíticas, antidepressivas e antipsicóticas do CBD. Além disso, 2 dos 9 pacientes (22%) que utilizaram *Cannabis* para DP e responderam uma pesquisa realizada por Finseth et al. (2015), igualmente relataram benefícios nessa medida.

Porém, resultados conflitantes foram obtidos em outros artigos. Em um estudo randomizado duplo-cego com 19 pacientes com DP, em uso de cápsulas THC + CBD na dose 0,25 mg/kg/dia, não foi possível observar diferenças relevantes para qualidade de vida ao comparar com o grupo placebo (Crippa et al., 2019). Além disso, segundo Kanjanarangsichai et al. (2022), o grupo placebo obteve melhores resultados neste quesito do que o grupo em tratamento com CBD 15,59 mg/dia + THC 0,61mg/dia sublingual, ainda que o grupo CBD/THC tivesse uma melhora da função renal e hepática. Essa diferença de resultados pode ser explicada por uma possível correlação com o tipo de escore aplicado e diferentes ajustes de variáveis em cada caso, como discutido por Mylius et al. (2021). Para exemplificar, estes autores demonstram impactos distintos de um mesmo sintoma, no caso a dor, sobre a qualidade de vida em diferentes avaliações.

Diversas outras publicações abordaram este tema ao citar os estudos já mencionados em suas discussões, sem informações além do que já foi discutido no decorrer desta pesquisa (Alves et al., 2020; Babayeva et al., 2016; Bhunia et al., 2022; Bougea et al., 2020; Brucki et al., 2015; Costa et al., 2022; Crippa et al., 2018; Dash et al., 2020; Deuel & Seeberger, 2020; Díaz Rodríguez et al., 2023; Ferreira et al., 2020; Fiani et al., 2020; Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018; Hawes et al., 2020; Kim et al., 2022; Kolongowski & Tjiattas-Saleski, 2021; Lacroix et al., 2022; Legare et al., 2022; Mainka et al., 2018; Millar et al., 2019; Morris et al., 2023; Noel, 2017; Oikonomou & Jost, 2022; Ortiz et al., 2022; Paes-Colli et al., 2022; Patricio et al., 2020; Peres et al., 2018; Pisanti et al., 2017; Rietcheck et al., 2021; Stampanoni Bassi et al., 2017; Urbi et al., 2021; Viana et al., 2022).

Segurança do uso da *Cannabis sativa*

Em um panorama geral, parece haver um consenso entre os diversos estudos de que a *Cannabis sativa* apresenta baixas taxas de efeitos adversos graves durante ou após o seu uso. Dentre os pacientes entrevistados por Holden et al. (2022) menos de 1% relataram a necessidade de interromper o tratamento em decorrência do desenvolvimento de novos sintomas incômodos. Os efeitos adversos encontrados são classificados em sua maioria como leves e bem toleráveis, sendo os principais relatados: sonolência diurna, fadiga, alteração do apetite, boca seca ou mau gosto bucal (Kim et al., 2022), palpitações, cefaleia, tontura e desorientação (Legare et al., 2022; Powell et al. 2020). Esses efeitos podem ser mais pronunciados no início do tratamento (Figura et al., 2022) e tendem a reduzir a frequência com o uso regular, conforme ocorre um processo de

habituação ao composto (Mainka et al., 2018). Além disso, costumam ser minimizados ou até mesmo resolvidos com a redução da dose ou interrupção do tratamento (Urbi et al., 2021).

A *Cannabis* não costuma causar piora dos sintomas motores e cognitivos em pacientes sem histórico de transtornos psiquiátricos (Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018). Contudo, Udow et al. (2018) e Pizzolato et al (2021) descrevem, em 2 relatos de casos, a ocorrência de crises psicóticas com alucinações perturbadoras e persistentes por semanas/meses, mesmo após interrupção do uso dos canabinoides. Um dado notável é que ambos os pacientes apresentavam histórico prévio de psicose e o início do uso de *Cannabis* ocorreu sem prescrição médica. Isso reforça a necessidade de avaliação por um especialista antes do uso e sugere que esses produtos devem ser evitados por pessoas com diagnósticos de doenças psicóticas, distúrbios graves de personalidade, esquizofrenia e histórico de abuso de substâncias (Mainka et al., 2018). Infelizmente, segundo dados de Feeney et al. (2021) obtidos em seu estudo observacional transversal, 56,1% dos pacientes em uso de *Cannabis* (138/246) não haviam recebido qualquer informação ou recomendação sobre o uso antes de iniciarem. E entre aqueles que afirmaram estar informados, 22,2% (24/108) obtiveram essa orientação de amigos ou outras pessoas com DP e não de profissionais capacitados.

Leehey et al. (2020) mostraram uma possível correlação entre a presença de fórmulas com alto teor de THC e a frequência e a gravidade dos efeitos colaterais. Segundo Feeney et al. (2021) os usuários de THC de seu estudo tiveram 7,43 vezes mais chances de ocorrerem efeitos colaterais. Um impacto semelhante foi percebido por Yenilmez et al. (2020), pois 54,5% dos 22 pacientes que fumaram ou inalaram THC relataram algum sintoma indesejável, enquanto com CBD por via oral, o resultado foi 18,9% de 37 pacientes. Além disso, Almeida et al. (2021) perceberam que, além de uma relação com efeitos adversos, havia uma probabilidade de que produtos com alto teor de THC também apresentassem maior efetividade, o que exigiria uma análise criteriosa do risco-benefício pelos preceptores. Contudo, a administração conjunta destes dois canabinoides ainda parece ser mais segura que o uso isolado de THC, uma vez que o CBD tem potencial para mitigar os efeitos adversos do THC, como as manifestações psicotrópicas e cardiovasculares, devido à modulação dos receptores CB1 e CB2 (Oikonomou & Jost, 2022).

Além da cautela para escolha da dosagem e da substância a ser utilizada, é preciso diferenciar os meios de administração dos canabinoides. Portanto, é recomendável o uso de formulações orais e deve-se desencorajar o fumo devido aos efeitos deletérios a longo prazo sobre os pulmões (Ghaffari & Kluger, 2014). Dados obtidos através do estudo de Balash et al. (2017) demonstram a associação do tabagismo com a ocorrência de efeitos adversos como tosse e dispneia, presentes em 34,9% (15/43) e 4,7% (2/43) dos participantes respectivamente. Além disso, o uso na forma inalada está associado a uma alta variabilidade de resultados, que dependem da dinâmica individual de uso e da inconsistência na composição específica da *Cannabis* em diferentes tipos de cultivo e partes da planta utilizada. (Legare et al., 2022). Sem contar que a falta de regulamentação de muitos produtos não fornece a segurança quanto a pureza e ausência de contaminação por substâncias químicas ou microbiológicas (Pisanti et al., 2017).

Outrossim, é importante considerar a possível interação medicamentosa dos canabinoides. Sabe-se que o CBD, por exemplo, é um inibidor do citocromo P450, o que pode provocar uma elevação das concentrações plasmáticas de outros medicamentos de uso habitual pelo paciente (Millar et al., 2019). As alterações na composição corporal, tanto em relação ao componente muscular quanto ao adiposo, também podem afetar a distribuição e depuração do THC, levando a uma maior probabilidade de interações medicamentosas (Suryadevara et al., 2017).

Por fim, a sugestão de um potencial viciante da *Cannabis* foi levantada por Balasch et al. (2017), pois 21,3% das pessoas analisadas em seu estudo aumentaram espontaneamente a dose utilizada. E para Mainka et al., (2018) o risco de dependência também pode estar relacionado ao uso por inalação ou fumo devido seu início de ação consideravelmente mais rápido.

Limitações

A maioria dos ensaios clínicos e observacionais encontrados utilizou um pequeno tamanho amostral e foi conduzida em um curto período. Nos estudos com um número mais significativo de pacientes, surgiram outros obstáculos, como a inconsistência nas formas de administração do composto (óleo, cápsula, fumo, vaporização, spray), diferentes subtipos de produtos e variações nas doses. Essas variabilidades impedem uma delimitação exata dos efeitos e dificultam a comparação entre os estudos.

Em especial, os estudos que tratavam da utilização da planta *Cannabis sativa* apresentam desafios adicionais, pois as concentrações específicas dos fitocanabinoides são altamente incertas. As doses dependem das condições de cultivo, dos diferentes fenótipos e da parte da planta utilizada. Além disso, a utilização da planta é considerada ilegal em diversos países, o que dificulta a fiscalização e o controle de qualidade das substâncias utilizadas.

Adicionalmente, a presença de estudos com informações baseadas em relatos retrospectivos compromete a veracidade dos dados, uma vez que dependem da memória dos participantes, aumentando o risco de generalizações e tendenciosidades, especialmente porque, geralmente, não havia um padrão para análises mais objetivas e confiáveis.

Destarte, essas limitações salientam a necessidade de pesquisas mais rigorosas e padronizadas para avaliar a efetividade e a segurança da *Cannabis sativa* no tratamento de SNM do Parkinson.

4. Considerações Finais

A *Cannabis sativa* demonstrou grande potencial no tratamento dos SNM da DP, apresentando resultados positivos em muitos estudos. Entre esses sintomas, a dor e os distúrbios do sono foram os mais frequentemente estudados, mostrando uma melhora significativa.

Do mesmo modo, a psicose foi um dos SNM que também apresentou um número notável de relatos de melhora com o uso de canabinoides. No entanto, a maioria deles fundamentou-se em apenas uma única referência, o que dificultou a comparação de informações e a análise abrangente da sua efetividade e segurança.

No tocante aos sintomas cognitivos e outros SNM, a pouca investigação nos diversos estudos sugere a necessidade de mais pesquisas para avaliar a efetividade e a segurança da *Cannabis sativa* nesses sintomas específicos.

Muitos dos SNM que melhoraram com a *Cannabis* tiveram um impacto direto na qualidade de vida dos pacientes com Parkinson, destacando, desta forma, a importância de mais estudos para considerar essa opção terapêutica como adjuvante no tratamento da doença.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse em relação à publicação deste artigo.

Financiamento

Os autores declaram que este artigo não recebeu financiamento externo, sendo produzido por meio de recursos próprios.

Referências

- Agar, E. (2015). The role of cannabinoids and leptin in neurological diseases. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(5), 371-380. <https://doi.org/10.1111/ane.12411>
- Almeida, C. M. O., Brito, M. M. C., Bosaipo, N. B., Pimentel, A. V., Tumas, V., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., & Eckeli, A. L. (2021). Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.28577>

- Almeida, C. M. O., Brito, M. M. C., Bosaipo, N. B., Pimentel, A. V., Sobreira-Neto, M. A., Tumas, V., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., & Eckeli, A. L. (2022). The effect of cannabidiol for restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder: A post hoc exploratory analysis of phase 2/3 clinical trial. *Cannabis and Cannabinoid Research*, X(X), 1-5. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0158>
- Almeida, C. M. O., Pachito, D. V., Sobreira-Neto, M. A., Tumas, V., & Eckeli, A. L. (2018). Pharmacological treatment for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease and related conditions: A scoping review. *Journal of the Neurological Sciences*, 393, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.08.008>
- Alves, P., Amaral, C., Teixeira, N., & Correia-da-Silva, G. (2020). Cannabis sativa: Much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research*, 157, 104822. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104822>
- Aromataris, E., & Munn, Z. (Eds.). (2020). *JBI manual for evidence synthesis*. JBI. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/IBIMES-24-01>
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
- Babayeveva, M., Assefa, H., Basu, P., Chumki, S., & Loewy, Z. (2016). Marijuana Compounds: A Nonconventional Approach to Parkinson's Disease Therapy. *Parkinson's Disease*, 2016, Article ID 1279042. <https://doi.org/10.1155/2016/1279042>
- Bahji, A., Breward, N., Duff, W., Absher, N., Patten, S. B., Alcorn, J., & Mousseau, D. D. (2022). Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: A mixed studies systematic review. *Journal of Cannabis Research*, 4(11). <https://doi.org/10.1186/s42238-022-00119-y>
- Balash, Y., Schleider, L. B. L., Korczyn, A. D., Shabtai, H., Knaani, J., Rosenberg, A., Baruch, Y., Djaldetti, R., Giladi, N., & Gurevich, T. (2017). Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patients' Experience. *Clinical Neuropharmacology*, 40(2), 268-272. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000246>
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H. C., Zuardi, A. W., & Crippa, J. A. S. (2011). Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current Drug Safety*, 6(4), 237-249. <https://doi.org/10.2174/157488611798280924>
- Bougea, A., Koros, C., Simitsi, A.-M., Chrysovitسانou, C., Leonardos, A., & Stefanis, L. (2020). Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinson's disease: Systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 39, 101154. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101154>
- Buhmann, C., Kassubek, J., & Jost, W. H. (2020). Management of pain in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(S1), S37-S48. <https://doi.org/10.3233/JPD-202069>
- Bhunja, S., Kolishetti, N., Arias, A. Y., Vashist, A., & Nair, M. (2022). Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 989717. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.989717>
- Brucki, S. M. D., Frota, N. A., Schestatsky, P., Souza, A. H., Carvalho, V. N., Manreza, M. L. G., Mendes, M. F., Comini-Frota, E., Vasconcelos, C., Tumas, V., Ferraz, H. B., Barbosa, E., & Jurno, M. E. (2015). Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(4), 371-374. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150041>
- Cabreira, V., & Massano, J. (2019). Doença de Parkinson; Revisão clínica e atualização. *Acta Médica Portuguesa*, 32(10), 661-670. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>
- Camargo Filho, M. F. de A., Romanini, A. P., Pyrich, B. C., Pedri, E., Fontoura, G. C., Zorner, L. A., Gonçalves, V. D. M. de A., Gianini, V. C. M., & Müller, J. C. (2019). Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Neurologia*, 55(2), 17-32. <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/nsxb2>
- Chagas, M. H. N., 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. C., & Crippa, J. A. S. (2014a). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 1088-1092. <https://doi.org/10.1177/0269881114550355>
- 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. (2014b). 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*, 39(5), 564-566. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12179>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of parkinson's disease: Diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235–245. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70373-8)
- Costa, A. C., Joaquim, H. P. G., Pedrazzi, J. F. C., Pain, A. d. O., Duque, G., & Aprahamian, I. (2022). Cannabinoids in late life Parkinson's disease and dementia: Biological pathways and clinical challenges. *Brain Sciences*, 12(12), 1596. <https://doi.org/10.3390/brainsci12121596>
- Cravanas, B. Jr., & Frei, K. (2020). The effects of Cannabis on hallucinations in Parkinson's disease patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 419, 117206. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117206>
- Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., Guimarães, F. S., Tumas, V., & dos Santos, R. G. (2019). Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269, 53-56. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00982-6>
- Crippa, J. A., Guimarães, F. S., Campos, A. C., & Zuardi, A. W. (2018). Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): Toward a new age. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 2009. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>
- Dash, R., Ali, M. C., Jahan, I., Munni, Y. A., Mitra, S., Hannan, M. A., Timalisina, B., Oktaviani, D. F., Choi, H. J., & Moon, I. S. (2020). Emerging potential of cannabidiol in reversing proteinopathies. *Ageing Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101209>

- del Toro Pérez, C., Amaya Pascasio, L., Arjona Padillo, A., Olivares Romero, J., Mejías Olmedo, M. V., Fernández Pérez, J., Payán Ortiz, M., & Martínez-Sánchez, P. (2021). Neurosonological findings related to non-motor features of Parkinson's disease: A systematic review. *Brain Sciences*, 11(6), 776. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060776>
- Deuel, L. M., & Seeberger, L. C. (2020). Complementary therapies in Parkinson disease: a review of acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, yoga, and cannabis. *Neurotherapeutics*, 17(3), 1434-1455. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00900-y>
- Díaz Rodríguez, L. S., López Mirón, A. E., & Romero Olmedo, A. A. (2023). Uso de cannabidiol para el control de síntomas refractarios en síndromes convulsivos y enfermedades neurodegenerativas. *Alerta*, 6(1), 78-85. <https://doi.org/10.5377/alerta.v6i1.15563>
- Durán-Ferreras, E., & Chacón, J. R. (2009). Tratamiento de la psicosis parkinsoniana. *Revista de Neurología*, 48(12), 645-653. <https://doi.org/10.33588/rn.4812.2008573>
- Ellmerer, P., Peball, M., Carbone, F., Ritter, M., Heim, B., Marini, K., Valent, D., Krismer, F., Poewe, W., Djamshidian, A., & Seppi, K. (2022). Eye tracking in patients with Parkinson's disease treated with nabilone—Results of a phase II, placebo-controlled, double-blind, parallel-group pilot study. *Brain Sciences*, 12(5), 661. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050661>
- Erga, A. H., Maple-Grødem, J., & Alves, G. (2022). Cannabis use in Parkinson's disease—A nationwide online survey study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 145(6), 692-697. <https://doi.org/10.1111/ane.13602>
- Faria, S. M. de, Fabrício, D. de M., Tumas, V., Castro, P. C., Ponti, M. A., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., & Chagas, M. H. N. (2020). 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*, 34(1), 1-8. <https://doi.org/10.1177/0269881119895536>
- Feeney, M. P., Bega, D., Kluger, B. M., Stoessl, A. J., Evers, C. M., De Leon, R., & Beck, J. C. (2021). Weeding through the haze: A survey on cannabis use among people living with Parkinson's disease in the US. *npj Parkinson's Disease*, 7(21). <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00165-y>
- Fernandes, I., & Andrade Filho, A. S. (2018). Estudo clínico-epidemiológico de pacientes com Doença de Parkinson em Salvador-Bahia. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 22(1), 45-59. Disponível em: <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/article/view/244/141>
- Fernandes, M., Pierantozzi, M., Stefani, A., Cattaneo, C., Bonizzoni, E. A., Cerroni, R., Mercuri, N. B., & Liguori, C. (2021). Frequency of non-motor symptoms in Parkinson's patients with motor fluctuations. *Frontiers in Neurology*, 12, 678373. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.678373>
- Ferreira, C., Almeida, C., Tenreiro, S., & Quintas, A. (2020). Neuroprotection or neurotoxicity of illicit drugs on Parkinson's disease. *Life*, 10(6), 86. <https://doi.org/10.3390/life10060086>
- Ferreira, G., Gonçalves, C. C. A., Filho, S. C. da S., & Soares, D. A. (2022). Efeitos positivos do uso de canabidiol em pacientes com Doença de Parkinson / Positive effects of cannabidiol use in patients with Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Development*, 8(2), 9051-9059. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/43667>
- Ferreira-Junior, N. C., Campos, A. C., Guimarães, F. S., Del-Bel, E., Zimmermann, P. M. da R., Brum Junior, L., Hallak, J. E., Crippa, J. A., & Zuardi, A. W. (2020). Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(2), 218-224. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0460>
- Fiani, B., Sarhadi, K. J., Soula, M., Zafar, A., & Quadri, S. A. (2020). Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders. *Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04514-2>
- Figura, M., Koziowski, D., & Slawek, J. (2022). Cannabis in Parkinson's Disease — the patient's perspective versus clinical trials: a systematic literature review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 56(1), 21-26. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2022.0004>
- Finseth, T. A., Hedeman, J. L., Brown, R. P. II, Johnson, K. I., Binder, M. S., & Kluger, B. M. (2015). Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in Colorado. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, Article ID 874849. <https://doi.org/10.1155/2015/874849>
- Fraguas-Sánchez, A. I., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Medical use of cannabinoids. *Drugs*, 78(16), 1665-1703. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>
- Ghaffari, B. D., & Kluger, B. (2014). Mechanisms for alternative treatments in Parkinson's disease: Acupuncture, Tai Chi, and other treatments. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(10), 451. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0451-y>
- Hawes, E. M., Lee, C. R., Brackney, D. E., Ensley, T. G., Kidd, J., & Page, C. (2020). Cannabidiol products: Review of the regulatory and clinical considerations. *The Journal for Nurse Practitioners*. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.07.022>
- Hill, A. J., Williams, C. M., Whalley, B. J., & Stephens, G. J. (2012). Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 133(1), 79-97. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.002>
- Holden, S. K., Domen, C. H., Sillau, S., Liu, Y., & Leehey, M. A. (2022). Higher risk, higher reward? Self-reported effects of real-world cannabis use in Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(3), 340-350. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13414>
- Honório, K. M., Arroio, A., & Silva, A. B. F. (2006). Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química Nova*, 29(2), 318-325. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/LmPbLrC3DY6Z68BK6cMHPbf/?format=pdf&lang=pt>
- Jost, W. H., & Buhmann, C. (2019). The challenge of pain in the pharmacological management of Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1639672>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)

- Kanjanarangsichai, A., Mitarnun, W., Mitarnun, W., Pangwong, W., Laoharattanahirun, N., Kajornrith, W., Junlaor, P., Nonghan, P., Witthayapirote, W., & Sangkarom, G. (2022). Cannabidiol-enriched cannabis extraction product in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in Buriram Hospital. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 13(4), 663-668. <https://doi.org/10.25259/JNRP-2022-6-19>
- Kim, H., Zhang, S., & Sin, M.-K. (2022). Cannabidiol (CBD) consideration in Parkinson disease. *The Journal for Nurse Practitioners*, 18(6), 611-613. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2022.04.006>
- Kolongowski, B., & Tjattas-Saleski, L. (2021). Cannabidiol: Background and Literature Review of Potential Treatments. *Osteopathic Family Physician*, 13(2), 16-23. <https://doi.org/10.33181/13022>
- Lacroix, C., Alleman-Brimault, I., Zalta, A., Rouby, F., Cassé-Perrot, C., Jouve, E., Attolini, L., Guilhaumou, R., Micallef, J., & Blin, O. (2022). What do we know about medical cannabis in neurological disorders and what are the next steps? *Frontiers in Pharmacology*, 13, 883987. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883987>
- Leehey, M. A., Liu, Y., Hart, F., Epstein, C., Cook, M., Sillau, S., Klawitter, J., Newman, H., Sempio, C., Forman, L., Seeberger, L., Klepitskaya, O., Baud, Z., & Bainbridge, J. (2020). Safety and tolerability of cannabidiol in Parkinson disease: An open label, dose-escalation study. *Cannabis and Cannabinoid Research*, X(X), XX-XX. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0068>
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic potential of cannabis, cannabidiol, and cannabinoid-based pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3-4), 131-149. <https://doi.org/10.1159/000521683>
- Lotan, I., Treves, T. A., Roditi, Y., & Djaldetti, R. (2014). Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clinical Neuropharmacology*, 37(2), 41-44. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000016>
- Mainka, T., Stork, J., Hidding, U., & Buhmann, C. (2018). Cannabis in Parkinson's Disease: Hype or help? *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 86(12), 773-780. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120668>
- Mechoulam, R. (2016). Cannabis – the Israeli perspective. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27(3), 181-187. <https://doi.org/10.1515/jbcp-2015-0091>
- Mendonça, I. P., Duarte-Silva, E., Chaves-Filho, A. J. M., Andrade da Costa, B. L. da S., & Peixoto, C. A. (2020). Neurobiological findings underlying depressive behavior in Parkinson's disease: A review. *International Immunopharmacology*, 83, 106434. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106434>
- Micheli, F. E., Groppo, J., Contartese, M. L., Baccaglio, P. G., Borisonik, L. N., Lakos, C., Barros, J. P., Maiola, R. P., Arakaki, T., Garretto, N. S., Giannaula, R. J., & Pecci, M. C. (2020). Cannabis in patients with Parkinson's disease in Argentina: A cross-sectional study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 78, 66-67. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.06.033>
- Millar, S. A., Stone, N. L., Bellman, Z. D., Yates, A. S., England, T. J., & O'Sullivan, S. E. (2019). A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(8), 1888-1900. <https://doi.org/10.1111/bcp.14038>
- Morris, M., Chye, R., Liu, Z., Agar, M., & Razmovski-Naumovski, V. (2023). A retrospective medical record review of adults with non-cancer diagnoses prescribed medicinal cannabis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1483. <https://doi.org/10.3390/jcm12041483>
- Mylius, V., Möller, J. C., Bohlhalter, S., Ciampi de Andrade, D., & Perez Lloret, S. (2021). Diagnosis and management of pain in Parkinson's disease: A new approach. *Drugs & Aging*. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00867-1>
- Noel, C. (2017). Evidence for the use of "medical marijuana" in psychiatric and neurologic disorders. *Mental Health Clinician*, 7(1), 29-38. <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.01.029>
- Oikonomou, P., & Jost, W. H. (2022). Randomized controlled trials on the use of cannabis-based medicines in movement disorders: a systematic review. *Journal of Neural Transmission*, 129(10), 1247-1256. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02529-x>
- Ortiz, Y. T., McMahon, L. R., & Wilkerson, J. L. (2022). Medicinal cannabis and central nervous system disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 881810. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.881810>
- O'Sullivan, S. E., Stevenson, C. W., & Laviolette, S. R. (2021). Could cannabidiol be a treatment for coronavirus disease-19-related anxiety disorders? *Cannabis and Cannabinoid Research*, 6(1), 7-16. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0102>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Owusu, K. A., Saliba, L., Ammar, A. A., Ammar, M. A., & Mucksavage, J. (2020). Application of cannabinoids in neurosciences: Considerations and implications. *Critical Care Nursing Quarterly*, 43(2), 216-231. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000303>
- Paes-Colli, Y., Aguiar, A. F. L., Isaac, A. R., Ferreira, B. K., Campos, R. M. P., Trindade, P. M. P., de Melo Reis, R. A., & Sampaio, L. S. (2022). Phytocannabinoids and cannabis-based products as alternative pharmacotherapy in neurodegenerative diseases: From hypothesis to clinical practice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 917164. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.917164>
- Patel, R. S., Kamil, S., Shah, M. R., Bhimanadham, N. N., & Imran, S. (2019). Pros and Cons of Marijuana in Treatment of Parkinson's Disease. *Cureus*, 11(6), e4813. <https://doi.org/10.7759/cureus.4813>
- Patricio, F., Morales-Andrade, A. A., Patricio-Martínez, A., & Limón, I. D. (2020). Cannabidiol as a therapeutic target: Evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in Parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 595635. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595635>
- Pauli, C. S., Conroy, M., Vanden Heuvel, B. D., & Park, S.-H. (2020). Cannabidiol drugs clinical trial outcomes and adverse effects. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 63. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00063>

- Peball, M., Seppi, K., Krismer, F., Knaus, H.-G., Spielberger, S., Heim, B., Ellmerer, P., Werkmann, M., Poewe, W., & Djamshidian, A. (2022). Effects of nabilone on sleep outcomes in patients with Parkinson's disease: A post-hoc analysis of NMS-Nab study. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(6), 751-758. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13471>
- Peball, M., Krismer, F., Knaus, H.-G., Djamshidian, A., Werkmann, M., Carbone, F., Ellmerer, P., Heim, B., Marini, K., Valent, D., Goebel, G., Ulmer, H., Stockner, H., Wenning, G. K., Stolz, R., Krejcy, K., Poewe, W., Seppi, K., & Collaborators of the Parkinson's Disease Working Group Innsbruck. (2020). Non-motor symptoms in Parkinson's disease are reduced by nabilone. *Annals of Neurology*, 88(4), 712-722. <https://doi.org/10.1002/ana.25864>
- Peres, F. F., Lima, A. C., Hallak, J. E. C., Crippa, J. A., Silva, R. H., & Abílio, V. C. (2018). Cannabidiol as a promising strategy to treat and prevent movement disorders? *Frontiers in Pharmacology*, 9, Article 482. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00482>
- Pérez-Olives, C., Rivas-Santisteban, R., Lillo, J., Navarro, G., & Franco, R. (2021). Recent Advances in the Potential of Cannabinoids for Neuroprotection in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1264, 81-97. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_6
- Pfeiffer, R. F. (2015). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- Pisanti, S., Malfitano, A. M., Ciaglia, E., Lamberti, A., Ranieri, R., Cuomo, G., Abate, M., Faggiana, G., Proto, M. C., Fiore, D., Laezza, C., & Bifulco, M. (2017). Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics*, 175, 133-150. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041>
- Pizzolato, K., Thacker, D., Del Toro-Pagán, N., Hanna, A., Turgeon, J., Matos, A., Amin, N., & Michaud, V. (2021). Cannabis dopaminergic effects induce hallucinations in a patient with Parkinson's disease. *Medicina*, 57(10), 1107. <https://doi.org/10.3390/medicina57101107>
- Powell, A., Matar, E., & Lewis, S. J. G. (2020). Treating hallucinations in Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1851198>
- Qureshi, A. R., Rana, A. Q., Malik, S. H., Rizvi, S. F. H., Akhter, S., Vannabouathong, C., Sarfraz, Z., & Rana, R. (2018). Comprehensive Examination of Therapies for Pain in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 51(3-4), 190-206. <https://doi.org/10.1159/000492221>
- Rietcheck, H. R., Maghfour, J., Rundle, C. W., Husayn, S. S., Presley, C. L., Sillau, S. H., Liu, Y., Leehey, M. A., Dunnick, C. A., & Dellavalle, R. P. (2021). A review of the current evidence connecting seborrheic dermatitis and Parkinson's disease and the potential role of oral cannabinoids. *Dermatology*, 237(6), 872-877. <https://doi.org/10.1159/000512189>
- Russo, E. B. (2018). Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 12, 51. <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00051>
- Santos, J. A., Oliveira, M. R., & Souza, L. P. (2024). Estudo sobre a aplicação de novas técnicas em neurologia. *Research, Society and Development*, 12(2), 45-60. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40345>
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435-450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Shohet, A., Khlebtovsky, A., Roizen, N., Roditi, Y., & Djaldetti, R. (2017). Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Pain*, 21(3), 486-493. <https://doi.org/10.1002/ejp.942>
- Silva, R. R. da, Silva, L. A. da, Santos, L. O. P. dos, Ribeiro, A. A., Sales, F. M., & Alencar, I. F. (2022). Uso terapêutico da cannabis medicinal em pessoas com doença neurológica degenerativa. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, 14, e11492. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcf.v14i11492>
- Scott, E. P., Brennan, E., & Benitez, A. (2019). A systematic review of the neurocognitive effects of cannabis use in older adults. *Current Addiction Reports*, 6(4), 443-455. <https://doi.org/10.1007/s40429-019-00285-9>
- Stampanoni Bassi, M., Sancesario, A., Morace, R., Centonze, D., & Iezzi, E. (2017). Cannabinoids in Parkinson's Disease. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 21-29. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0002>
- Stasiłowicz, A., Tomala, A., Podolak, I., & Cielecka-Piontek, J. (2021). Cannabis sativa L. as a natural drug meeting the criteria of a multitarget approach to treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 778. <https://doi.org/10.3390/ijms22020778>
- Suryadevara, U., Bruijnzeel, D. M., Nuthi, M., Jagarine, D. A., Tandon, R., & Bruijnzeel, A. W. (2017). Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders. *Current Neuropharmacology*, 15(6), 800-814. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161101095325>
- Tambe, S. M., Mali, S., Amin, P. D., & Oliveira, M. (2023). Neuroprotective potential of cannabidiol: Molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of Integrative Medicine*, 21(3), 236-244. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2023.03.004>
- Udow, S. J., Freitas, M. E., Fox, S. H., & Lang, A. E. (2018). Exacerbation of psychosis triggered by a synthetic cannabinoid in a 70-year-old woman with Parkinson disease. *CMAJ*, 190(2), E50-E52. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170361>
- Urbi, B., Corbett, J., Hughes, I., Owusu, M. A., Thorning, S., Broadley, S., Sabet, A., & Heshmat, S. (2021). Effects of Cannabis in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JPD-212923>
- Velayudhan, L., McGoohan, K., & Bhattacharyya, S. (2021). Safety and tolerability of natural and synthetic cannabinoids in adults aged over 50 years: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 18(3), e1003524. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003524>
- Velayudhan, L., Van Diepen, E., Marudkar, M., Hands, O., Suribhatla, S., Prettyman, R., Murray, J., Baillon, S., & Bhattacharyya, S. (2014). Therapeutic Potential of Cannabinoids in Neurodegenerative Disorders: A Selective Review. *Current Pharmaceutical Design*, 20(13), 00-00. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990434>

Verma, R., Hoda, F., Arshad, M., Iqbal, A., Siddiqui, A. N., Khan, M. A., Haque, S. E., Akhtar, M., & Najmi, A. K. (2021). Cannabis, a miracle drug with polyvalent therapeutic utility: Preclinical and clinical-based evidence. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 4(1), 43-60. <https://doi.org/10.1159/000515042>

Viana, M. de B., de Aquino, P. E. A., Estadella, D., Ribeiro, D. A., & Viana, G. S. de B. (2022). Cannabis sativa and cannabidiol: A therapeutic strategy for the treatment of neurodegenerative diseases? *Med Cannabis Cannabinoids*, 5(1), 207-219. <https://doi.org/10.1159/000527335>

Wakabayashi, K., Tanji, K., Mori, F., & Takahashi, H. (2007). The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of α -synuclein aggregates. *Neuropathology*, 27(5), 494-506. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00803.x>

White, C. M. (2019). A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 00(0), 1-12. <https://doi.org/10.1002/jcph.1387>

World Health Organization. (2022). *Parkinson disease: a public health approach. Technical brief*. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Yan, J., Liu, A., Huang, J., Wu, J., Shen, R., Ma, H., & Yang, J. (2021). Pharmacological interventions for REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 709878. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.709878>

Yenilmez, F., Fründt, O., Hidding, U., & Buhmann, C. (2021). Cannabis in Parkinson's Disease: The Patients' View. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(2), 309-321. <https://doi.org/10.3233/JPD-202260>

Zuardi, A. W. (2008). Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30(3), 271-280. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462008000300015>

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. (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology*, 23(8), 979-983. <https://doi.org/10.1177/0269881108096519>