

Benefícios do uso de canabidiol no tratamento dos sintomas motores e não motores da doença de Parkinson: Uma revisão sistemática

Benefits of using cannabidiol in the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease: A systematic review

Beneficios del uso de cannabidiol en el tratamiento de los síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson: Una revisión sistemática

Recebido: 17/02/2025 | Revisado: 22/02/2025 | Aceitado: 22/02/2025 | Publicado: 25/02/2025

Pedro Gabriel de Lima Carneiro Borges

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3127-9451>
Pontifícia Universidade Católica, Brasil
E-mail: peedrogaabriel@hotmail.com

Eduardo Chaves Ferreira Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5076-9008>
Pontifícia Universidade Católica, Brasil
E-mail: eduardoccoe@gmail.com

Ricardo Silva Freire

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3770-8192>
Pontifícia Universidade Católica, Brasil
E-mail: ricardosfreire@gmail.com

Fernanda Silva Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5475-0903>
Pontifícia Universidade Católica, Brasil
E-mail: fernanda_silvacoutinho@gmail.com

João Paulo Félix Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3137-4099>
Pontifícia Universidade Católica, Brasil
E-mail: infelixrex@gmail.com

Danilo Borges de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7580-1676>
Pontifícia Universidade Católica, Brasil
E-mail: danilo.borges@live.com

Graziela Torres Blanch

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9205-0325>
Pontifícia Universidade Católica, Brasil
E-mail: grazielatb@gmail.com

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa crônica, comum em pessoas com mais de 65 anos, caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, o que resulta em diminuição da dopamina no cérebro. Os tratamentos convencionais, como a administração de dopamina, têm eficácia limitada ao longo do tempo, o que pode causar discinesia tardia. Buscando novas opções terapêuticas, os canabinóides, como o canabidiol (CBD), têm sido investigados devido ao seu potencial de modulação de várias vias biológicas, incluindo a redução de sintomas motores e não motores, além de combater inflamação e estresse oxidativo. Este estudo objetivou realizar uma Revisão Sistemática da Literatura, que de avaliasse os efeitos do CBD nos sintomas motores e não motores da DP, seguindo o protocolo PRISMA. Foram pesquisados artigos em inglês, português e espanhol nas bases de dados PubMed e Lilacs até 2023. Os estudos revelaram resultados variados: alguns indicaram benefícios no controle da dor e na qualidade de vida, mas também apontaram efeitos adversos como sonolência e tontura. A eficácia do CBD na melhora dos sintomas motores foi inconsistente, e a combinação com THC teve impacto negativo na cognição de alguns pacientes. Os estudos sugerem que o CBD pode ser útil no tratamento dos sintomas não motores da DP, mas mais pesquisas rigorosas e com amostras maiores são necessárias para confirmar seu impacto a longo prazo e determinar quais pacientes se beneficiariam mais dessa terapia.

Palavras-chave: Parkinson; Canabidiol; Neurodegeneração.

Abstract

Parkinson's Disease (PD) is a chronic neurodegenerative condition, common in people over 65 years of age, characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, which results in a decrease in dopamine in

the brain. Conventional treatments, such as dopamine administration, have limited effectiveness over time, which can cause tardive dyskinesia. Seeking new therapeutic options, cannabinoids, such as cannabidiol (CBD), have been investigated due to their potential to modulate several biological pathways, including the reduction of motor and non-motor symptoms, in addition to combating inflammation and oxidative stress. This study aimed to carry out a Systematic Literature Review, which evaluated the effects of CBD on the motor and non-motor symptoms of PD, following the PRISMA protocol. Articles were searched in English, Portuguese and Spanish in the PubMed and Lilacs databases until 2023. The studies revealed varied results: some indicated benefits in pain control and quality of life, but also pointed out adverse effects such as drowsiness and dizziness. The effectiveness of CBD in improving motor symptoms has been inconsistent, and the combination with THC has had a negative impact on cognition in some patients. Studies suggest that CBD may be useful in treating the non-motor symptoms of PD, but more rigorous research with larger samples is needed to confirm its long-term impact and determine which patients would benefit most from this therapy.

Keywords: Parkinson's; Cannabidiol; Neurodegeneration.

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es una afección neurodegenerativa crónica, común en personas mayores de 65 años, caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, lo que resulta en una disminución de la dopamina en el cerebro. Los tratamientos convencionales, como la administración de dopamina, tienen una eficacia limitada en el tiempo, lo que puede provocar discinesia tardía. Buscando nuevas opciones terapéuticas, se han investigado los cannabinoides, como el cannabidiol (CBD), debido a su potencial para modular varias vías biológicas, incluida la reducción de síntomas motores y no motores, además de combatir la inflamación y el estrés oxidativo. Este estudio tuvo como objetivo realizar una Revisión Sistemática de la Literatura, que evaluó los efectos del CBD sobre los síntomas motores y no motores de la EP, siguiendo el protocolo PRISMA. Se buscaron artículos en inglés, portugués y español en las bases de datos PubMed y Lilacs hasta 2023. Los estudios revelaron resultados variados: algunos indicaron beneficios en el control del dolor y la calidad de vida, pero también señalaron efectos adversos como somnolencia y mareos. La eficacia del CBD para mejorar los síntomas motores ha sido inconsistente y la combinación con THC ha tenido un impacto negativo en la cognición en algunos pacientes. Los estudios sugieren que el CBD puede ser útil para tratar los síntomas no motores de la EP, pero se necesita una investigación más rigurosa con muestras más grandes para confirmar su impacto a largo plazo y determinar qué pacientes se beneficiarían más de esta terapia.

Palabras clave: Parkinson; Cannabidiol; Neurodegeneración.

1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa crônica que atinge cerca de 1 a 2% da população mundial acima dos 65 anos e tem uma prevalência estimada em 3,3% na população brasileira (Lastres et al., 2006). A perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, levando à depleção de dopamina no estriado é o mecanismo central subjacente às características motoras cardinais da DP (Stampanoni et al., 2017). Muitas regiões do sistema nervoso fora dos gânglios da base também estão envolvidas, como na patogênese molecular onde se observou quantidades anormais de α -sinucleína e neurodegeneração em outras regiões do sistema nervoso (Braak & Del Tredici, 2008).

A doença pode envolver sintomas motores, como tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, bem como sintomas não motores, incluindo distúrbios do sono, depressão, déficits cognitivos, demência e sintomas neuropsiquiátricos (Peternella, 2009; Souza, 2023).

Atualmente, os tratamentos convencionais para DP incluem precursores de dopamina, agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoamina oxidase e inibidores da catecol-O-metiltransferase, no entanto para uma parcela significativa dos usuários a medicação perde o efeito com o tempo, produzindo reações como discinesia tardia (Lastres et al., 2006).

Dessa forma, quaisquer novas estratégias de tratamento devem ser capazes de abordar esta complexidade, visando atingir, simultaneamente, múltiplas vias e mecanismos para parar e/ou retardar os processos neurodegenerativos, tanto da doença como dos efeitos crônicos dos medicamentos tradicionais (Kalia, 2015). Os canabinóides que atuam em receptores de canabinóides clássicos (CB1 e CB2) e uma variedade de outros locais receptores sensíveis a canabinóides (por exemplo, TRPV1, receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma - PPAR γ , dopamina, glutamato, GABA) demonstraram um impacto terapêutico considerável ao atenuar sinais e sintomas como inflamação, estresse oxidativo, dor, estresse, distúrbios do

movimento (tremores, rigidez, bradicinesia, discinesia induzida por L-DOPA), transtornos de humor (por exemplo, depressão) e insônia (Costa, 2022).

Os fitocanabinóides da *Cannabis sativa L.* têm sido, desde a antiguidade, propostos como uma alternativa farmacológica para o tratamento de diversas doenças do sistema nervoso central (SNC). Curiosamente, os receptores canabinóides (CBRs) são altamente expressos no circuito dos gânglios da base (BG) de animais e humanos (Matos et al., 2017).

As plantas do gênero *Cannabis* contém diversos fitocompostos de utilidade médica, destacando-se o tetraidrocanabinol Δ^9 -THC (Delta-9-THC) e o canabidiol (CBD), este, do ponto de vista farmacológico, é mais promissor para a medicina que o THC (Poças, 2017). Os compostos fitocanabinóides agem sobre o sistema endocanabinóide, ligando-se a receptores acoplados a proteína G. Isto desencadeia a liberação de neurotransmissores como o glutamato ou inibem a liberação de neurotransmissores por meio da inibição da enzima Adenil Ciclase (AC) (Lastres et al., 2006). Duas classes de receptores são estudadas com maior relevância, são elas: CB1 e o CB2 (Camargo Filho et al., 2019). O CB1 está em maiores concentrações no sistema nervoso central e desempenha um papel neuromodulador por meio da inibição de neurotransmissores pré-sinápticos, já o CB2 está mais presente em órgãos periféricos e pode desempenhar papel inibitório ou excitatório (Souza et al., 2021).

O canabidiol (CBD) apresenta uma gama de efeitos positivos relacionados as suas propriedades ansiolíticas, antipsicóticas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (Pisanti et al., 2017). Os efeitos do CBD já foram estudados em algumas patologias como epilepsia, câncer, distúrbios psiquiátricos, doenças neurodegenerativas e doença de Parkinson (DP) (Pisanti et al., 2017).

Testes observacionais e clínicos demonstraram uma associação positiva entre o CBD e a DP (Barbosa, 2020). Várias abordagens, sejam ensaios *in vitro*, modelos animais e estudos clínicos, sugerem que a modulação do sistema endocanabinóide pelo CBD pode melhorar a defesa antioxidante dos neurônios da substância negra (Esposito et al. 2006). Em um estudo pré-clínico, administrou-se uma neurotoxina, 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA), no estriado de ratos para que houvesse a depleção de dopamina, logo em seguida, administrou-se CBD e percebeu-se que esse efeito depressor era atenuado (García et al., 2011).

Um estudo observacional aberto com 22 participantes relatando uso medicinal de cannabis para tratar a DP demonstrou redução dos sintomas motores (bradicinesia, rigidez muscular e tremores), além da diminuição da dor e melhora do sono (Lotan et al., 2014). Todavia, um estudo duplo-cego cruzado realizado com 19 pacientes com discinesia que utilizavam extrato de CBD e THC não foram observados efeitos benéficos (Carroll et al., 2004). Um outro estudo randomizado, com 24 pacientes, demonstrou que o uso de 300mg de CBD diminuiu os níveis de ansiedade e de tremores (Faria et al., 2020).

Assim, torna-se promissora a análise mais aprofundada do uso de CBD como terapia adjuvante e alternativa para diminuir os efeitos motores e não motores na doença de Parkinson e a importância de descrever os resultados de seu uso a longo prazo na qualidade de vida do paciente Parkinsoniano. Este estudo objetivou realizar uma Revisão Sistemática da Literatura, que de avaliasse os efeitos do CBD nos sintomas motores e não motores da DP, seguindo o protocolo PRISMA.

2. Métodos

Realizou-se uma pesquisa de natureza quantitativa em relação a quantidade de artigos (Pereira et al., 2018) e qualitativa em relação à discussão em relação aos artigos.

Consiste em uma Revisão Sistemática da Literatura, elaborada de acordo com o protocolo de condução de revisão sistemática do grupo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009), de modo a avaliar os efeitos da terapêutica de CBD sobre os efeitos motores e não motores da Doença de Parkinson.

Foi realizada busca sistemática de artigos em inglês, português e espanhol das seguintes bases de dados desde o início à data da busca, conforme indicado: Pubmed (10h GMT – 3, dia 10 de março de 2023) e Lilacs (10h GMT – 3, dia 10 de outubro de 2023). Foram incluídos dados de pesquisas primárias de estudos de coorte prospectivos, coorte retrospectivos, relatos de casos e séries de casos. Os critérios PICOS definidos foram: participantes adultos e idosos de ambos os sexos com Doença de Parkinson, que fizeram o uso de Canabidiol. Estudos que satisfizeram os critérios PICOS foram incluídos conforme delineado no Quadro 1. Artigos não redigidos em inglês, português ou espanhol, revisões da literatura que não avaliavam os efeitos do CBD sobre os sintomas motores e não motores da DP e publicações duplicadas não foram incluídas na revisão.

Quadro 1 - Critérios de inclusão.

Desenho do estudo	Coortes prospectivas e retrospectivas Relato de casos Série de casos
Característica dos artigos	Inglês, português ou espanhol Texto completo
Participantes	Pacientes adultos e idosos com Doença de Parkinson que apresentavam sintomas motores e não motores
Ação realizada	Uso de Canabidiol
Desfecho	Modificação positiva ou negativa sobre os sintomas motores e não motores

Fonte: Dados da pesquisa.

Foram utilizados os seguintes termos de busca nas bases de dados: “Cannabidiol” AND “Parkinson's disease”; “Cannabidiol” AND “Motor symptoms” e “Cannabidiol” AND “Non-motor symptoms”. Foi criado um arquivo eletrônico para armazenamento e vinculação dos dados obtidos da Revisão Sistemática e posterior análise, incluindo população, tipo de estudo e desfecho. Assim, foi delineada correlação entre os estudos avaliados, em conformidade com preceitos de prática baseada em evidência.

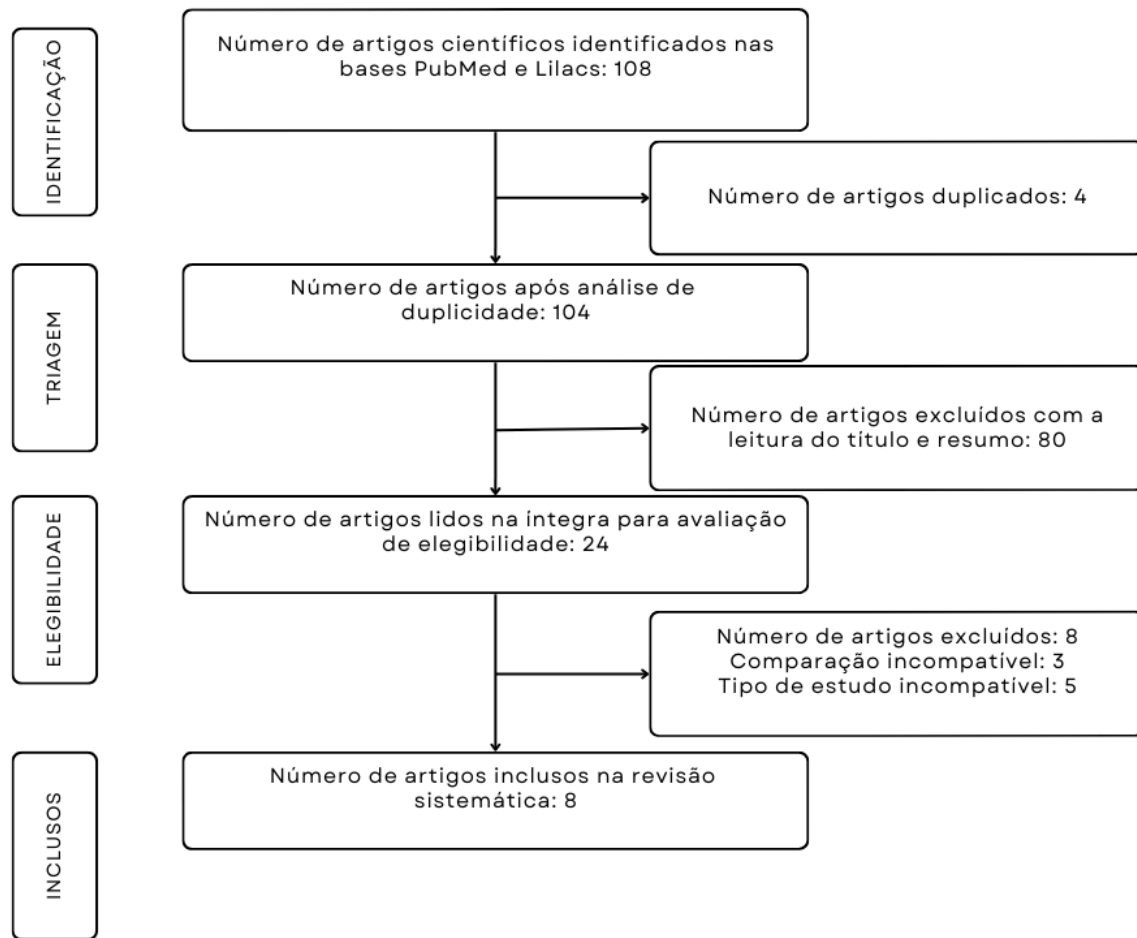
Como esse estudo consiste em revisão sistemática baseada em extração de dados de artigos publicados, não foi necessária aprovação ética, em conformidade à Resolução n° 466/12 e Resolução n° 510/16.

3. Resultado

Foram obtidos 108 artigos das bases de dados pesquisadas, Pubmed e Lilacs, até às 10h GMT-3 do dia 20 de março de 2024. Foram excluídos 4 artigos duplicados. Dos 104 artigos com texto completo restantes avaliados para elegibilidade, 80 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão, conforme disposto na Figura 1.

Os motivos para exclusão foram não relacionar o uso de CBD e os sintomas motores do Parkinson; Não relacionar o uso de CBD e os sintomas não motores do Parkinson; Inexistência de um grupo controle com uso de drogas tradicionais no tratamento da DP; Não descreveu o perfil das pessoas ou não relataram a evolução dos sintomas após uso do CBD; Artigos não redigidos em inglês, português ou espanhol; Revisão da literatura que não avaliou o uso do CBD em pacientes com sintomas motores e não motores; Estudo em população não adequada, como em crianças. Assim, 8 artigos adequaram-se aos critérios desta revisão (Tabela 1).

Figura 1 - Resultados da busca na literatura.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 1 – Artigos selecionados.

Artigo	Autores	Título do Artigo	Revista
Artigo 1	(Sousa et al., 2023),	A doença de Parkinson pela COVID-19: Fisiopatologia do canabidiol	Revista Brasileira de Revisão de Saúde
Artigo 2	(Oikonomou P et al., 2022)	Ensaio randomizado sobre medicamentos à base de cannabis em distúrbios do movimento: uma revisão sistemática	Jornal de transmissão neural
Artigo 3	(Di Luca DG et al., 2023)	Um estudo randomizado de Fase Ib de óleo de cannabis para dor na doença de Parkinson	Prática Clínica de Distúrbios do Movimento
Artigo 4	(Domen C.H. et al. 2023)	Dados de segurança cognitiva de um estudo duplo-cego randomizado sobre os efeitos do canabidiol e do THC na doença de Parkinson	Distúrbios do movimento
Artigo 5	(Bahji A. et al. (022)	Canabinóides no tratamento dos sintomas de distúrbios neurocognitivos: uma revisão de estudos mistos.	Jornal de Pesquisa sobre Cannabis
Artigo 6	(Thanabalasingam SJ et al., 2021)	Cannabis para sintomas motores na doença de Parkinson: uma revisão sistemática e meta-análise.	Avanços terapêuticos em distúrbios neurológicos
Artigo 7	(Rieder CR et al. 2020)	Canabidiol na doença de Parkinson.	Revista Brasileira de Psiquiatria
Artigo 8	(Junior NCF et al. 2020).	Canabidiol como estratégia potencial para o tratamento da doença de Parkinson e discinesia induzida por L-DOPA.	. Pesquisa em Neurotoxicologia

Fonte: Dados da pesquisa.

Um estudo observacional realizado por (Sousa et al., 2023), envolvendo 15 pacientes que utilizavam CBD e THC de forma autônoma, sem uma dose padrão dos compostos, avaliou os participantes utilizando a escala Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). Os resultados evidenciaram uma relação negativa entre o uso de CBD/THC em pacientes com Doença de Parkinson (DP), mostrando piora nos sintomas motores e não motores. O estudo conduzido por (Oikonomou et al., 2022) também não conseguiu demonstrar uma relação positiva entre o uso do CBD e a melhora dos sintomas motores parkinsonianos.

Em seguida, (Di Luca et al., 2023) realizaram um estudo de fase Ib, duplo-cego e randomizado, envolvendo 8 participantes de 45 a 62 anos, diagnosticados com DP entre 3 a 12 anos, e cujo principal sintoma não motor era a dor. Nessa pesquisa, foram administradas formulações bem estabelecidas de CBD e THC, e obteve-se uma resposta satisfatória no controle da dor; entretanto, efeitos adversos como sonolência e tontura foram observados.

Domen C.H. et al. (2023) conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 58 participantes, cujo principal objetivo foi avaliar a segurança cognitiva do tratamento com CBD e THC em pacientes com DP. No grupo que recebeu CBD/THC, 58,1% relataram tontura em comparação com 20% no grupo placebo. Além disso, 32,3% relataram diminuição da concentração no grupo CBD/THC, enquanto no grupo placebo esse percentual foi de 13,3%. O estudo concluiu que o tratamento com CBD/THC teve um impacto adverso na cognição dos participantes.

Já o grupo de Bahji et al. (2022) realizou um estudo que observou a eficácia dos canabinoides na redução de sintomas como agitação e discinesias. Além disso, os pacientes relataram maior satisfação com o uso de canabinoides em comparação com medicamentos tradicionais, devido à autopercepção de benefícios.

Para sintomas motores e discinesias na DP, estudos demonstram apenas melhorias subjetivas nos sintomas motores, como rigidez, bradicinesia e tremores. No entanto, os autores consideraram insuficientes as evidências encontradas e sugeriram novos estudos com um rigor metodológico mais apurado e objetivo (Thanabalasingam et al., 2021).

Rieder et al. (2020) avaliaram uma série de estudos randomizados, entre os quais um com 21 participantes com DP, que foram divididos em três grupos: um controle, um que recebeu 150 mg de CBD por dia, e outro que recebeu 300 mg de CBD por dia. O grupo que recebeu 300 mg/dia de CBD apresentou melhorias significativas nos escores de qualidade de vida (PDQ-39), apesar de ter sido relatados efeitos colaterais, como sonolência, fadiga e alterações no apetite. Entretanto, a amostra foi considerada pequena, o que limita a generalização dos resultados, e a falta de estudos de fase III e ensaios conclusivos impede a confirmação da eficácia do CBD na DP.

Estudo que avaliou o uso de CBD no tratamento da discinesia induzida por L-DOPA, buscando propor uma opção para mitigar os efeitos colaterais das medicações tradicionais usadas na DP, não foi efetivo em afirmar o benefício a longo prazo do uso de CBD. No entanto, o estudo aponta grandes expectativas futuras no uso desse composto para atenuar os efeitos colaterais das drogas utilizadas no tratamento da DP, considerando que o CBD é um composto de natureza multialvo, cujos efeitos sobre os distúrbios neuropsiquiátricos são de grande relevância (Junior et al., 2020).

4. Discussão

Os resultados dos estudos analisados apresentam uma visão ampla e complexa sobre o uso do CBD no manejo dos sintomas motores e não motores em pacientes com Doença de Parkinson (DP), com diferentes implicações para a prática clínica.

A análise dos efeitos do CBD nos sintomas motores parkinsonianos revela resultados contrastantes. Enquanto alguns estudos, como o de (Rieder et al., 2020), indicaram uma melhora significativa nos escores de qualidade de vida, incluindo sintomas motores como rigidez e tremores, outros, (Oikonomou et al., 2022; Sousa et al., 2023) não demonstraram uma relação positiva entre o uso do CBD e a melhora dos sintomas motores, enquanto uma meta-análise também apontou que as melhorias

relatadas eram subjetivas e insuficientes para conclusões definitivas (Thanabalasingam et al., 2021). Isso sugere que o CBD pode ter um impacto variado sobre os sintomas motores, potencialmente influenciado por fatores como dosagem, duração do tratamento e características individuais dos pacientes.

Os sintomas não motores, como dor e ansiedade, também foram avaliados nos estudos. Alguns estudos encontraram uma resposta satisfatória no controle da dor em pacientes tratados com CBD/THC, embora efeitos adversos, como sonolência e tontura, tenham sido observados. Além disso, indicou que o uso de CBD/THC pode impactar negativamente a cognição, um sintoma não motor relevante na DP. Esses achados sugerem que, embora o CBD possa ser benéfico para o manejo de alguns sintomas não motores, sua administração requer cautela devido ao risco de efeitos adversos (Domen et al., 2023; Di Luca et al., 2023).

O perfil dos pacientes que necessitam de medicamentos à base de canabidiol parece ser diversificado, abrangendo desde aqueles que buscam alívio para sintomas motores até os que procuram mitigar sintomas não motores, como dor e agitação. A satisfação relatada por pacientes, indica que muitos veem o CBD como uma alternativa viável aos tratamentos convencionais, especialmente devido à percepção de benefícios que não são facilmente obtidos com medicamentos tradicionais (Bahji et al., 2022). No entanto, a variação nos resultados e a presença de efeitos adversos ressaltam a necessidade de um perfil mais bem definido para identificar quais subgrupos de pacientes podem se beneficiar mais do tratamento com CBD.

A melhora na qualidade de vida a longo prazo para pacientes que utilizam CBD ainda é incerta. Embora estudos tenham mostrado melhorias significativas na qualidade de vida, a amostra reduzida e a falta de estudos de fase III impedem conclusões definitivas. Além disso, sugere-se que o CBD tem potencial para atenuar os efeitos colaterais das drogas tradicionais utilizadas no tratamento da DP, mas o benefício a longo prazo ainda precisa ser confirmado. Isso aponta para a necessidade de mais estudos com maior rigor metodológico e amostras maiores para determinar o verdadeiro impacto do CBD na qualidade de vida desses pacientes (Rieder et al., 2020; Junior et al., 2020).

5. Conclusão

Os estudos revisados mostram que o CBD pode oferecer benefícios em certos aspectos do tratamento da DP, especialmente no manejo de sintomas não motores como a dor. No entanto, os resultados inconsistentes e a presença de efeitos adversos indicam que o uso do CBD deve ser considerado com cautela e personalizado para cada paciente. Estudos futuros com amostras maiores e metodologias mais rigorosas são essenciais para definir claramente o papel do CBD no tratamento da DP e para identificar os pacientes que mais podem se beneficiar dessa abordagem terapêutica.

Referências

- Bahji, A., et al. (2022). Cannabinoids in the management of symptoms of neurocognitive disorders: A mixed studies review. *Journal of Cannabis Research*, 4(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s42238-022-00119-y>
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 70(20), 1916-1925. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f>
- Camargo Filho, M. F. A., et al. (2019). Canabinoides como nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e Alzheimer. *Revista Brasileira de Neurologia*, 55(2), 17-32.
- Di Luca, D. G., et al. (2023). A Phase Ib, randomized study of cannabis oil for pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 10(7), 1114-1119. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13754>
- Domen, C. H., et al. (2023). Cognitive safety data from a randomized, double-blind study on the effects of cannabidiol and THC on Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 38(7), 1341-1346. <https://doi.org/10.1002/mds.29447>
- Esposito, G., et al. (2006). Cannabidiol inhibits tau hyperphosphorylation through Wnt/beta-catenin pathway in PC12 cells. *Journal of Molecular Medicine (Berl.)*, 84(3), 253-258. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0025-1>

- Faria, S. M., et al. (2020). Effects of acute cannabidiol on anxiety and tremors in Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 189-196. <https://doi.org/10.1177/0269881119895536>
- Lastres-Becker, I., & Fernández-Ruiz, J. (2006). Overview of Parkinson's disease and the cannabinoid system. *Current Medicinal Chemistry*, 13(30), 3705-3718. <https://doi.org/10.2174/092986706779026156>
- Junior, N. C. F., et al. (2020). Cannabidiol as potential strategy for treating Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Neurotoxicology Research*, 37(1), 12-29. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00109-8>
- Matos, R. L. A., et al. (2017). O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual Química*, 9(2), 786-814. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i16.38057>
- Oikonomou, P., & Joost, W. H. (2022). Randomized trials on cannabis-based medicines in movement disorders: A systematic review. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 129(10), 1247-1256. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02529-x>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM. 8.2)
- Peternella, F. M. N., & Macon, S. S. (2009). Descobrimos a Doença de Parkinson: Impacto para o Parkinsoniano e seu familiar. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 62(1), 1-2.
- Pisanti, S., et al. (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>
- Poças, C. S. (2017). Canabinóides – Perspetivas no tratamento da Doença de Parkinson [Dissertação de doutorado, Universidade de Coimbra]. <http://hdl.handle.net/10316/83792>
- Rieder, C. R. (2020). Cannabidiol in Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(2), 126–127. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0810>
- Shitsuka, R. et al. (2014). Matemática fundamental para tecnologia. 2ed. Editora Erica
- Stampanoni Bassi, M., et al. (2017). Cannabinoids in Parkinson's disease. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 21-29. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0002>
- Souza, E. L., et al. (2021). A doença de Parkinson pela COVID-19: Fisiopatologia do canabidiol. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(5), 19496-19504. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n5-083>
- Thanabalasingam, S. J., et al. (2021). Cannabis for motor symptoms in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 14, 17562864211018561. <https://doi.org/10.1177/17562864211018561>