

CANNABIS MEDICINAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA ALTERNATIVA PARA CONTROLAR TREMORES?

Marcio Peixoto Rocha da Silva¹;

Universidade do Contestado (UNC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/4474107119052162>

Vitória Antunes Varela².

Universidade do Contestado (UNC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/2044905425452596>

RESUMO: A doença de Parkinson é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado por tremores, rigidez e bradicinesia, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes. Embora o tratamento convencional com levodopa e agonistas dopaminérgicos seja eficaz inicialmente, sua eficácia reduz-se ao longo do tempo, levando à busca por alternativas terapêuticas. A cannabis medicinal tem emergido como uma opção promissora devido à sua atuação no sistema endocanabinoide, que influencia o controle motor. Esta revisão analisou estudos sobre a eficácia da cannabis no controle dos tremores da doença de Parkinson. Os resultados foram heterogêneos: enquanto alguns estudos relataram melhora na intensidade dos tremores, ensaios clínicos randomizados não demonstraram diferenças significativas em comparação ao placebo. Além disso, há grande variabilidade metodológica entre os estudos, dificultando conclusões definitivas. Os efeitos adversos, como sonolência, tontura e disfunção cognitiva, também são fatores limitantes. Assim, apesar do potencial terapêutico da cannabis, as evidências disponíveis não sustentam sua recomendação clínica para o controle dos tremores na doença de Parkinson. Ensaios clínicos mais robustos, com maior padronização de formulação e dosagem, são necessários para esclarecer sua real eficácia e segurança nessa condição.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson. Endocanabinoide. Tremor.

MEDICINAL CANNABIS IN PARKINSON'S DISEASE: A VIABLE ALTERNATIVE FOR TREMOR CONTROL?

ABSTRACT: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by tremors, rigidity, and bradykinesia, compromising patients' quality of life. Although conventional treatment with levodopa and dopaminergic agonists is initially effective, its efficacy diminishes over time, prompting the search for alternative therapies. Medical cannabis has emerged as a promising option due to its action on the endocannabinoid system, which influences motor control. This review analyzed studies on the efficacy of cannabis in controlling Parkinson's disease tremors. The results were heterogeneous: while some studies reported improvements in tremor intensity, randomized clinical trials did not show significant differences compared to

placebo. Additionally, there is substantial methodological variability among studies, making definitive conclusions difficult. Adverse effects, such as drowsiness, dizziness, and cognitive dysfunction, also pose limiting factors. Thus, despite the therapeutic potential of cannabis, the available evidence does not support its clinical recommendation for tremor control in Parkinson's disease. More robust clinical trials with greater standardization of formulation and dosage are needed to clarify its actual efficacy and safety in this condition.

KEYWORDS: Parkinson Disease. Endocannabinoid. Tremor.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que compromete a função motora, manifestando-se por sintomas como bradicinesia, rigidez, instabilidade postural e tremores em repouso (VÁRADI et al, 2020). Sua prevalência varia entre 108 e 257 casos por 100.000 habitantes, com incidência anual de 11 a 19 casos por 100.000 habitantes. Fatores como idade avançada, sexo masculino e exposição a elementos ambientais são considerados determinantes de risco. O tremor parkinsoniano, em particular, é altamente incapacitante, interferindo na funcionalidade dos membros superiores e reduzindo significativamente a independência dos pacientes. Esse sintoma resulta de alterações na comunicação entre os gânglios da base e o circuito cérebro-talâmico-cortical, podendo ser agravado por fatores psicológicos, como o estresse. Embora as terapias disponíveis ofereçam algum controle dos sintomas motores, sua eficácia varia entre os pacientes, tornando essencial a investigação de novas abordagens terapêuticas.

O tratamento padrão da doença de Parkinson envolve a administração de levodopa e agonistas dopaminérgicos, que continuam sendo a principal estratégia para o controle sintomático. No entanto, com o passar do tempo, a levodopa perde eficácia e pode induzir complicações, como discinesias e flutuações motoras. Os agonistas dopaminérgicos, por sua vez, apresentam riscos de efeitos adversos neuropsiquiátricos, restringindo seu uso em alguns pacientes. Além disso, até o momento, não há terapias capazes de modificar a progressão da doença (OERTEL; SCHULZ, 2016). Diante dessas limitações, pesquisas recentes exploram novas estratégias, como imunomodulação e tratamentos farmacológicos inovadores, para ampliar as opções terapêuticas (GOUDA et al, 2022). Entre essas possibilidades, destaca-se a investigação do potencial neuroprotetor de fitoquímicos antioxidantes, embora ainda faltem evidências robustas para validar seu uso clínico. Nesse cenário, a cannabis medicinal tem emergido como uma alternativa promissora para o alívio de sintomas motores e não motores.

O sistema endocanabinoide desempenha um papel fundamental na regulação da função motora e tem sido apontado como um alvo terapêutico relevante para doenças neurodegenerativas, incluindo o Parkinson. Estudos sugerem que os receptores CB1 e CB2 exercem influência direta sobre a fisiopatologia da doença e podem abrir novas possibilidades farmacológicas para o controle dos sintomas motores. A ativação do receptor CB2, por exemplo, tem sido associada à modulação da resposta inflamatória e à neuroproteção, uma

vez que sua expressão é aumentada na microglia de pacientes com Parkinson (GÓMEZ-GÁLVEZ et al, 2016). Além disso, o agonista do receptor CB2, AM1241, demonstrou reduzir sintomas motores por meio da regulação da via Xist/miR-133b-3p/Pitx3, sugerindo uma abordagem terapêutica inovadora. Ainda assim, os mecanismos de ação dos canabinoides sobre os tremores não estão completamente esclarecidos. Algumas pesquisas indicam que esses compostos atuam na modulação da neurotransmissão excitatória, possivelmente por meio da interação com astrócitos espinhais e canais TRP. Embora o potencial neuroprotetor e anti-inflamatório da cannabis seja promissor, são necessários mais estudos para validar sua aplicação clínica e segurança a longo prazo.

Apesar dos relatos positivos de pacientes com Parkinson sobre o uso de cannabis medicinal, principalmente na melhora do sono, da dor e da ansiedade, as evidências sobre seu impacto nos tremores ainda são limitadas. Alguns estudos sugerem que, embora possa aliviar certos sintomas, os dados disponíveis são insuficientes para sustentar sua recomendação na prática clínica como tratamento padrão para sintomas motores (THANABALASINGAM et al, 2021). Além disso, fatores como idade, gênero e o desconhecimento científico sobre a substância influenciam seu uso entre pacientes. Outra preocupação envolve os possíveis efeitos adversos, que podem incluir sedação, déficits cognitivos e até mesmo piora do controle motor (SOLIMINI et al, 2017). Assim, embora existam indícios de que os canabinoides possam atuar benéficamente na modulação dos tremores, a literatura científica ainda não oferece um consenso definitivo sobre sua eficácia e segurança (FIGURA et al, 2022). Diante dessas incertezas, são essenciais ensaios clínicos controlados para determinar o real potencial da cannabis no manejo da doença de Parkinson.

OBJETIVO

Analisar a eficácia da cannabis no controle dos tremores em pacientes com doença de Parkinson, fundamentando-se em evidências científicas atuais. A revisão abordará os efeitos da cannabis na intensidade, frequência e impacto funcional dos tremores, além de explorar a influência de diferentes compostos, como CBD e THC. Também serão discutidos os principais efeitos adversos relatados, bem como as limitações e desafios clínicos do uso da cannabis nessa condição. Ao consolidar os dados disponíveis, este estudo busca contribuir para a ampliação do conhecimento sobre o potencial terapêutico da cannabis no tratamento da doença de Parkinson e fornecer subsídios para futuras diretrizes clínicas baseadas em evidências.

METODOLOGIA

O estudo foi conduzido por dois pesquisadores, que realizaram a busca, seleção e análise dos estudos de forma independente, seguindo critérios predefinidos para garantir rigor e reprodutibilidade. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e Lilacs, empregando os descritores “Parkinson’s Disease” OR “Doença

de Parkinson” AND Cannabis, garantindo uma seleção abrangente da literatura científica relevante. Foram incluídos apenas estudos publicados nos últimos 20 anos (2004-2024) e nos idiomas português, inglês e espanhol. Para análise, foram considerados apenas estudos que mencionavam em seus títulos e resumos o uso da cannabis medicinal, seja na forma de canabidiol (CBD), tetraidrocanabinol (THC) ou suas combinações, especificamente para o manejo dos tremores na doença de Parkinson. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas. Foram excluídos estudos que não abordavam diretamente o impacto da cannabis nos tremores, que investigavam apenas seu uso recreativo, que eram voltados para outras doenças neurológicas ou que não estavam disponíveis na íntegra nas bases consultadas. Além disso, artigos de opinião, editoriais e cartas ao editor sem metodologia explícita não foram considerados.

A seleção dos estudos foi realizada em três etapas. Primeiramente, foi feita a leitura dos títulos e resumos para eliminar artigos que não atendiam aos critérios de inclusão. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos integralmente para garantir que estivessem alinhados com os objetivos do estudo. Quando houve discordância entre os pesquisadores sobre a inclusão de um estudo, um terceiro pesquisador interveio para resolver a questão por consenso. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos e organizados em uma planilha padronizada, contendo informações sobre a referência bibliográfica, tipo de estudo, características da população estudada, intervenção utilizada (tipo de cannabis, dose e via de administração), desfechos avaliados, principais achados sobre a eficácia e segurança da cannabis, efeitos adversos relatados e conclusões dos autores. Essa abordagem permitiu uma sistematização clara dos resultados encontrados, facilitando a análise qualitativa das evidências disponíveis.

A apresentação dos resultados foi feita de forma narrativa, organizando as evidências em categorias temáticas, como os mecanismos de ação da cannabis nos tremores da doença de Parkinson, a eficácia do CBD, THC e formulações combinadas, o impacto na qualidade de vida dos pacientes, efeitos adversos e limitações do uso terapêutico, além das lacunas na literatura e perspectivas futuras. Também foi elaborada uma tabela para sintetizar as principais informações dos estudos incluídos, tornando a análise mais objetiva e visualmente acessível. A revisão forneceu uma visão ampla e crítica da literatura existente, identificando as principais contribuições e desafios para a implementação da cannabis como uma opção terapêutica viável para os tremores na doença de Parkinson. Os resultados detalhados foram apresentados na seção seguinte, seguidos de uma discussão aprofundada e das conclusões sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão analisou 16 estudos que investigaram o uso da cannabis medicinal no tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson (DP), com ênfase na sua eficácia no controle dos tremores. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (RCTs), estudos observacionais e revisões sistemáticas, abrangendo diferentes metodologias e

tamanhos amostrais. A análise dos resultados demonstrou heterogeneidade nas evidências, com alguns estudos sugerindo benefícios da cannabis no manejo dos sintomas motores (VARSHNEY et al, 2023), enquanto outros não encontraram efeitos significativos quando comparados ao placebo (TANGRUNGRUENGKIT M et al, 2021). A disparidade metodológica e a limitação do tamanho amostral em diversos estudos indicam a necessidade de novas investigações para uma conclusão definitiva sobre a eficácia desse tratamento.

Entre os estudos clínicos randomizados, a maioria utilizou o CBD isolado ou em combinação com THC, com doses variáveis (LEEHEY et al., 2020). Alguns estudos analisaram extratos integrais de cannabis, enquanto outros avaliaram o uso de compostos sintéticos, como nabilona (VARSHNEY et al, 2023). Os desfechos primários mais utilizados foram a pontuação na Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) e na Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), que medem a progressão da doença e a intensidade dos sintomas motores (THANABALASINGAM et al, 2021). A inclusão de diferentes compostos e formulações reforça a complexidade da interpretação dos achados e a necessidade de padronização nas pesquisas futuras.

O tamanho da amostra variou amplamente entre os estudos, com os ensaios clínicos incluindo entre 15 e 60 participantes (LIU et al, 2024), enquanto as revisões sistemáticas sintetizaram dados de centenas de pacientes (BOUGEA et al, 2020). Os estudos observacionais, por sua vez, relataram achados baseados em pequenos grupos de pacientes que fizeram uso da cannabis medicinal de maneira não controlada (LEEHEY et al., 2020). Essa variação metodológica e amostral comprometeu a comparabilidade dos resultados e dificultou a obtenção de conclusões definitivas sobre a eficácia do tratamento. Além disso, apenas um estudo avaliou os efeitos da cannabis por um período mais longo (MYERS et al, 2019), o que limita a compreensão sobre os impactos do uso contínuo da substância.

A análise dos efeitos nos tremores da DP mostrou resultados conflitantes. Alguns estudos relataram redução da amplitude e da frequência dos tremores, especialmente em pacientes que utilizaram extratos ricos em CBD (BOUGEA et al, 2020). No entanto, os ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica não encontraram diferenças estatisticamente significativas na melhora dos tremores quando compararam a cannabis ao placebo (TANGRUNGRUENGKIT M et al, 2021). Uma meta-análise que incluiu três RCTs, totalizando 83 pacientes, não identificou melhora significativa no escore UPDRS III ($p = 0.92$) com o uso da cannabis medicinal (THANABALASINGAM et al, 2021), sugerindo que os benefícios relatados em estudos observacionais podem estar associados a efeitos subjetivos ou placebo. A falta de controle de fatores individuais, como tempo de evolução da doença e uso concomitante de outros fármacos antiparkinsonianos, também pode ter impactado a variabilidade dos achados (LEEHEY et al., 2020).

Além disso, alguns estudos apontaram que a cannabis pode ter efeitos benéficos em outros sintomas motores, como discinesias induzidas por levodopa, rigidez e instabilidade postural (VARSHNEY et al, 2023). Um dos estudos randomizados demonstrou que o uso

de CBD em altas doses reduziu a discinesia em um subgrupo de pacientes (DOMEN et al, 2023), embora a melhora não tenha sido reproduzida em outros estudos. Já os efeitos sobre a bradicinesia e a rigidez muscular foram inconsistentes, com alguns ensaios indicando melhora discreta e outros não encontrando diferença significativa em relação ao placebo (BOUGEA et al, 2020). Essa variabilidade sugere que a resposta ao tratamento pode ser influenciada pelo perfil individual dos pacientes, reforçando a necessidade de pesquisas que estratifiquem melhor os subgrupos mais responsivos.

No que se refere à qualidade de vida e sintomas não motores, a cannabis demonstrou potencial benefício em alguns estudos. Pacientes relataram melhora no sono, na ansiedade e no humor, independentemente dos efeitos sobre os sintomas motores (CHAGAS et al, 2014). Um estudo observacional indicou que 77% dos pacientes relataram melhora geral com o uso de cannabis (LEEHEY et al., 2020), embora os resultados não tenham sido validados por RCTs. Além disso, um ensaio clínico encontrou redução na ansiedade e na amplitude dos tremores em situações ansiogênicas (BOUGEA et al, 2020), sugerindo que o efeito ansiolítico do CBD pode contribuir indiretamente para a percepção de melhora nos tremores.

Os efeitos adversos relatados foram predominantemente leves e transitórios, incluindo sonolência, tontura, fadiga e diarreia (LIU et al, 2024). No entanto, doses elevadas de CBD foram associadas a elevação das enzimas hepáticas em alguns pacientes (DOMEN et al, 2023), levantando preocupações sobre a segurança do uso prolongado. Além disso, um estudo apontou que o uso de CBD/THC em curto prazo pode impactar negativamente a cognição, especialmente em idosos (DOMEN et al, 2023). A taxa de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos variou entre os estudos, oscilando entre 6,4% e 23% (LEEHEY et al., 2020).

Os achados desta revisão indicam que não há evidências robustas que sustentem a recomendação da cannabis medicinal como tratamento específico para os tremores da DP. Embora alguns pacientes relatem melhora subjetiva e certos estudos apontem potenciais benefícios em subgrupos específicos, os dados clínicos controlados ainda são insuficientes para validar sua eficácia. A heterogeneidade metodológica, o pequeno tamanho das amostras e a falta de estudos de longa duração limitam a confiabilidade dos resultados (BOUGEA et al, 2020). Diante desse cenário, os autores dos estudos analisados reforçam a necessidade de ensaios clínicos randomizados mais amplos, garantindo uma abordagem terapêutica baseada em evidências sólidas.

A doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa progressiva que compromete a qualidade de vida dos pacientes devido a seus sintomas motores debilitantes, incluindo tremores, rigidez e bradicinesia (VÁRADI et al, 2020). Os tratamentos convencionais, como levodopa e agonistas dopaminérgicos, são eficazes no controle sintomático inicial, mas apresentam limitações, como flutuações motoras, discinesias e redução da eficácia ao longo do tempo (LANG, 2014; OERTEL; SCHULZ, 2016). Diante dessas restrições, terapias alternativas têm sido exploradas, incluindo o uso da cannabis medicinal, devido

ao seu potencial efeito sobre o sistema endocanabinoide, que desempenha um papel na modulação do controle motor. No entanto, a presente revisão não identificou evidências robustas que sustentem a cannabis como um tratamento específico para os tremores da doença de Parkinson, corroborando achados anteriores (BOUGEA et al, 2020). Embora alguns estudos tenham apontado benefícios subjetivos e melhora em sintomas motores gerais, incluindo rigidez e discinesias (VARSHNEY et al, 2023), a análise de ensaios clínicos randomizados não revelou melhora estatisticamente significativa no controle dos tremores quando comparado ao placebo (TANGRUNGRUENGKIT M et al, 2021). Esses achados reforçam a conclusão de que ainda não há evidências clínicas suficientes para justificar a recomendação da cannabis medicinal na prática médica para este fim (FIGURA et al, 2022).

Outro ponto relevante é a variabilidade na resposta clínica entre os pacientes. Alguns estudos relataram melhora em discinesias induzidas por levodopa e sintomas motores em subgrupos específicos (DOMEN et al, 2023), mas os mecanismos pelos quais a cannabis pode modular os tremores ainda não estão bem estabelecidos. Sabe-se que os receptores canabinoides CB1 e CB2 estão envolvidos na fisiopatologia da doença de Parkinson e agonistas seletivos de CB2 demonstraram efeitos neuroprotetores em modelos experimentais (GÓMEZ-GÁLVEZ et al, 2016). Entretanto, os ensaios clínicos analisados não forneceram dados conclusivos sobre o papel isolado dos canabinoides no controle dos tremores, limitando sua aplicação clínica (THANABALASINGAM et al, 2021).

Além da ausência de evidências conclusivas, um dos maiores desafios encontrados nos estudos analisados é a heterogeneidade metodológica, que dificulta a comparação entre os resultados. Primeiramente, há uma grande variação na formulação e na concentração dos compostos testados. Alguns estudos utilizaram apenas CBD isolado, enquanto outros investigaram combinações de CBD e THC em proporções variadas. Como o sistema endocanabinoide pode responder de maneira diferente a cada um desses componentes, a ausência de um padrão dificulta a determinação da real eficácia de cada substância (LACROIX et al, 2022). Além disso, os protocolos de dosagem não são uniformes, variando de doses baixas a concentrações elevadas, o que pode impactar tanto os efeitos terapêuticos quanto os adversos (BOUGEA et al, 2020).

Os critérios de inclusão dos participantes também diferem entre os estudos, tornando difícil comparar os achados. Alguns ensaios clínicos recrutaram pacientes em fases avançadas da doença, quando os sintomas motores já estão mais severos e resistentes ao tratamento convencional, enquanto outros incluíram pacientes em estágios iniciais da DP (MYERS et al, 2019). Essa variação na progressão da doença pode influenciar diretamente os efeitos observados, uma vez que o impacto da cannabis pode ser diferente dependendo da neurodegeneração já instalada. Da mesma forma, a presença de medicações concomitantes, como levodopa e outros moduladores dopaminérgicos, pode mascarar ou potencializar os efeitos da cannabis, dificultando a interpretação dos resultados (THANABALASINGAM et al, 2021).

Os efeitos adversos também representam uma preocupação importante. Estudos

prévios relataram eventos adversos leves a moderados, como sonolência, tontura e diarreia (LIU et al, 2024). No entanto, a presente revisão identificou estudos em que o uso de CBD em doses elevadas foi associado a elevação de enzimas hepáticas (DOMEN et al, 2023) e que a combinação CBD/THC pode impactar negativamente a cognição em pacientes idosos com doença de Parkinson (DOMEN et al, 2023). Esses achados são particularmente relevantes, uma vez que pacientes com essa condição já apresentam risco aumentado de declínio cognitivo ao longo da progressão da doença. Dessa forma, a segurança da cannabis, especialmente em idosos, deve ser melhor avaliada em estudos futuros antes de sua recomendação clínica (LEEHEY et al., 2020).

Embora alguns estudos observacionais tenham apontado benefícios da cannabis em qualidade de vida, sono e ansiedade (CHAGAS et al, 2014), os ensaios clínicos controlados incluídos nesta revisão não validaram essas melhorias em parâmetros objetivos, como o UPDRS (BOUGEA et al, 2020). O efeito ansiolítico do CBD pode estar relacionado a uma percepção subjetiva de melhora dos tremores, conforme sugerido por estudos que destacam seu impacto na redução da ansiedade em pacientes com Parkinson (BOUGEA et al, 2020). No entanto, essa relação precisa ser melhor explorada. Além disso, investigações apontam que muitos pacientes utilizam cannabis sem supervisão médica, baseando-se em informações não padronizadas disponíveis na internet e em grupos de apoio. Esse comportamento pode resultar em uso inadequado e na subnotificação de eventos adversos, dificultando a análise de segurança do tratamento (SOLIMINI et al, 2017).

Diante da ausência de evidências consistentes para o controle dos tremores e dos efeitos adversos identificados, os achados desta revisão sugerem que a cannabis medicinal ainda não deve ser recomendada como tratamento específico para sintomas motores da doença de Parkinson (BOUGEA et al, 2020). Estudos futuros devem se concentrar em ensaios clínicos randomizados de maior escala, com acompanhamento a longo prazo e avaliação do impacto da cannabis na progressão da doença, doses ideais e interação com outras terapias antiparkinsonianas (GOUDA et al, 2022). Além disso, uma abordagem mais direcionada, considerando diferentes formulações e perfis de pacientes, pode fornecer respostas mais precisas sobre os reais benefícios e riscos dessa terapia (LACROIX et al, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão analisou a eficácia da cannabis medicinal no controle dos tremores da doença de Parkinson, sintetizando achados de estudos clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais. Embora existam relatos de melhora subjetiva em sintomas motores e não motores, os ensaios clínicos randomizados não demonstraram evidências robustas de que a cannabis reduza significativamente os tremores quando comparada ao placebo. A heterogeneidade metodológica entre os estudos, incluindo diferenças nas formulações, dosagens e critérios de inclusão, dificulta uma conclusão definitiva. Além disso, a segurança do tratamento é um fator crítico, uma vez que efeitos adversos como sonolência, tontura,

fadiga, disfunções gastrointestinais e potenciais impactos cognitivos foram relatados, especialmente em idosos. Dado que pacientes com Parkinson apresentam déficits cognitivos progressivos, a cannabis deve ser utilizada com cautela, considerando seus riscos. Assim, não há evidências suficientes para recomendá-la como tratamento específico para tremores na doença de Parkinson, embora o interesse crescente justifique a necessidade de ensaios clínicos mais robustos, com maior padronização e acompanhamento prolongado. Estudos futuros devem investigar subgrupos de pacientes que possam se beneficiar da cannabis e explorar seus possíveis mecanismos neuroprotetores, permitindo uma avaliação mais segura e eficaz dessa abordagem terapêutica.

REFERÊNCIAS

- BOUGEA, A et al. Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 39, p. 101154, 2020.
- CHAGAS, MHN et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, v. 29, n. 11, p. 1-9, 2014.
- DOMEN, CH et al. Cognitive safety data from a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase IIb study of the effects of a cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol drug on Parkinson's disease-related motor symptoms. *Movement Disorders*, v. 38, n. 7, p. 1341-1346, 2023.
- FIGURA, M et al. Cannabis in Parkinson's Disease — the patient's perspective versus clinical trials: a systematic literature review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, v. 56, n. 1, p. 21–27, 2022.
- GOUDA, N et al. Emerging therapeutic strategies for Parkinson's disease and future prospects: A 2021 update. *Biomedicines*, v. 10, n. 2, p. 371, 2022.
- GÓMEZ-GÁLVEZ, Y et al. Potential of the cannabinoid CB2 receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 64, p. 200–208, 2016.
- LACROIX, C et al. What do we know about medical cannabis in neurological disorders and what are the next steps? *Frontiers in pharmacology*, v. 13, 2022.
- LEEHEY, MA et al. Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: an Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 5, n. 4, p. 326-336, 2020.
- LIU, Y et al. Short-Term Cannabidiol with Δ -9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease: A Randomized Trial. *Movement Disorders*, v. 39, p. 29768, 2024. DOI: 10.1002/mds.29768.
- MYERS, B et al. Medical cannabis in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, v. 92, n. 15, 2019.
- OERTEL, W; SCHULZ, JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *Journal of neurochemistry*, v. 139, n. S1, p. 325–337, 2016.
- SOLIMINI, Renata et al. Neurological disorders in medical use of cannabis: An update. *CNS*

& neurological disorders drug targets, v. 16, n. 5, 2017.

TANGRUNGRUENGKIT, M et al. Efficacy and safety of medical cannabis in Parkinson's disease: A randomized control trial. *Clinical Neurology*, v. 61, p. S374, 2021.

THANABALASINGAM, SJ et al. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v. 14, p. 1-15, 2021.

VÁRADI, C. Clinical features of Parkinson's disease: The evolution of critical symptoms. *Biology*, v. 9, n. 5, p. 103, 2020.

VARSHNEY, K et al. Cannabinoids in Treating Parkinson's Disease Symptoms: A Systematic Review of Clinical Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 8, n. 3, p. 37253174, 2023.