

Tetrahydrocannabinol e Canabidiol no tratamento da Doença de Parkinson, há evidência? Uma revisão integrativa

Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in the treatment of Parkinson's Disease, is there evidence? An integrative review

Tetrahydrocannabinol y Cannabidiol en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, ¿hay evidencia? Una revisión integradora

Recebido: 03/03/2025 | Revisado: 07/03/2025 | Aceitado: 07/03/2025 | Publicado: 09/03/2025

Daniel Antunes Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-1342>

Universidade Iguçu, Brasil

E-mail: danielantunespi@gmail.com

Shara Aline Bueno Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2272>

Universidade Iguçu, Brasil

E-mail: sarabuenodantas@gmail.com

Yasmin Faria Menezes Castro Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-1294>

Universidade Iguçu, Brasil

E-mail: yasmincastrosh@gmail.com

Sonia Alexandra Hernandez

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0845-6915>

Universidade Iguçu, Brasil

E-mail: soninha_hernandez@hotmail.com

Resumo

Introdução: Transtornos neurodegenerativos, como a Doença de Parkinson (DP), têm se tornado uma carga crescente em todo o mundo. A DP é caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos e pela presença de corpos de Lewy, resultando em sintomas motores. O sistema endocanabinoide tem atraído atenção devido ao seu potencial neuroprotetor, especialmente com o uso de compostos canabinoides como o THC e o CBD. **Objetivo:** Analisar o uso clínico de THC e CBD no tratamento de pacientes com DP, investigando os efeitos sobre os sintomas motores, qualidade de vida e possíveis efeitos adversos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, utilizando artigos de 2014 a 2025. **Resultados e Discussão:** O uso de CBD tem mostrado efeitos modestos na melhoria da qualidade de vida e redução da ansiedade, mas não impactou significativamente os sintomas motores. O impacto do CBD no sono foi positivo em termos de satisfação, mas sem mudanças nos distúrbios do sono REM. A combinação de CBD e THC, por outro lado, gerou efeitos adversos, como tontura e dificuldades de concentração, sem benefícios claros. Estudos sugerem que o sistema endocanabinoide pode modular funções sinápticas, mas os efeitos a longo prazo ainda são incertos. **Conclusão:** Embora o CBD mostre algum potencial para melhorar a qualidade de vida e reduzir a ansiedade, seus efeitos nos sintomas motores e cognitivos são inconclusivos. A combinação de THC e CBD deve ser usada com cautela, e mais pesquisas controladas são necessárias para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo dessas substâncias no tratamento da DP.

Palavras-chave: THC; Canabidiol; Parkinson.

Abstract

Introduction: Neurodegenerative disorders, such as Parkinson's Disease (PD), have become a growing burden worldwide. PD is characterized by the death of dopaminergic neurons and the presence of Lewy bodies, resulting in motor symptoms. The endocannabinoid system has attracted attention due to its neuroprotective potential, especially with the use of cannabinoid compounds such as THC and CBD. **Objective:** To analyze the clinical use of THC and CBD in the treatment of patients with PD, investigating the effects on motor symptoms, quality of life and possible adverse effects. **Methodology:** An integrative literature review was performed, using articles from 2014 to 2025. **Results and Discussion:** The use of CBD has shown modest effects in improving quality of life and reducing anxiety, but did not significantly impact motor symptoms. The impact of CBD on sleep was positive in terms of satisfaction, but without changes in REM sleep disorders. The combination of CBD and THC, on the other hand, has produced adverse effects, such as dizziness and difficulty concentrating, without clear benefits. Studies suggest that the endocannabinoid system may modulate synaptic functions, but the long-term effects are still uncertain. **Conclusion:** Although CBD shows some

potential to improve quality of life and reduce anxiety, its effects on motor and cognitive symptoms are inconclusive. The combination of THC and CBD should be used with caution, and more controlled research is needed to assess the long-term efficacy and safety of these substances in the treatment of PD.

Keywords: THC; Cannabidiol; Parkinson's disease.

Resumen

Introducción: Los trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson (EP), se han convertido en una carga creciente en todo el mundo. La EP se caracteriza por la muerte de neuronas dopaminérgicas y la presencia de cuerpos de Lewy, lo que produce síntomas motores. El sistema endocannabinoide ha atraído la atención debido a su potencial neuroprotector, especialmente con el uso de compuestos cannabinoides como el THC y el CBD. **Objetivo:** Analizar el uso clínico de THC y CBD en el tratamiento de pacientes con EP, investigando los efectos sobre los síntomas motores, la calidad de vida y los posibles efectos adversos. **Metodología:** Se realizó una revisión integradora de la literatura, utilizando artículos del año 2014 al 2025. **Resultados y discusión:** El uso de CBD ha mostrado efectos modestos en la mejora de la calidad de vida y la reducción de la ansiedad, pero no tuvo un impacto significativo en los síntomas motores. El impacto del CBD sobre el sueño fue positivo en términos de satisfacción, pero sin cambios en las alteraciones del sueño REM. La combinación de CBD y THC, por otro lado, generó efectos adversos, como mareos y dificultad para concentrarse, sin beneficios claros. Los estudios sugieren que el sistema endocannabinoide puede modular las funciones sinápticas, pero los efectos a largo plazo aún son inciertos. **Conclusión:** Aunque el CBD muestra cierto potencial para mejorar la calidad de vida y reducir la ansiedad, sus efectos sobre los síntomas motores y cognitivos no son concluyentes. La combinación de THC y CBD debe utilizarse con precaución y se necesitan investigaciones más controladas para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de estas sustancias en el tratamiento de la EP.

Palabras clave: THC; Cannabidiol; Parkinson.

1. Introdução

Transtornos neurodegenerativos, caracterizados pela atrofia progressiva das células dos sistemas nervosos central e/ou periférico, tem se tornado uma grande carga de doença, não apenas em países em desenvolvimento, como o Brasil, mas também nos desenvolvidos. Entre todos os distúrbios neurodegenerativos, 1,8% correspondem à doença de Parkinson (DP), enquanto a doença de Alzheimer (DA) representa 12% (Feigin et al., 2019). Portanto, a demanda por novas pesquisas sobre esses dois distúrbios é imperativa.

Com os estudos emergentes sobre a determinação da fisiopatologia dos distúrbios neurodegenerativos, o sistema endocanabinoide tem atraído atenção significativa entre os pesquisadores devido aos seus potenciais efeitos neuroprotetores (Cooray et al., 2020; Costa et al., 2022).

A doença de Parkinson (DP) é o transtorno motor mais prevalente e o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum, caracterizado pela morte progressiva de neurônios dopaminérgicos, predominantemente na substância negra pars compacta (SNc), no sistema nigroestriatal e no núcleo subtalâmico dos gânglios basais, em menores quantidades (Hirsch et al., 2016; Pereira et al., 2023). O acúmulo intracelular de corpos de Lewy, enriquecidos com a proteína α -sinucleína, e inclusões proteicas filamentosas chamadas neurites de Lewy, são conhecidas por provocar os sintomas motores na DP. Além da LevoDOPA, o medicamento mais comumente usado para DP, outros métodos fisiológicos, como a estimulação cerebral profunda (DBS) com base na Terapia Centrada em Rede, são usados para controlar os sintomas motores da DP, como tremores e bradicinesia (Hafida et al., 2024; LeMoyne et al., 2019).

Entre as muitas vias moleculares envolvidas na fisiopatologia da DP e da DA, o sistema endocanabinoide atraiu uma atenção significativa na última década. Com o conhecimento de que compostos canabinoides externos, como canabinoides extraídos (também conhecidos como fitocanabinoides) da planta *Cannabis sativa*, podem atuar no sistema endocanabinoide do cérebro, o desenvolvimento de novas terapêuticas direcionadas se tornou um tema popular.

Os canabinoides demonstraram em alguns estudos mediar a plasticidade neuronal por meio da regulação da potenciação, inibição e desinibição da função sináptica, modulando funções sinápticas. Embora o mecanismo molecular exato não seja elucidado, pesquisas adicionais ajudarão na compreensão dos processos complexos envolvidos, incluindo funções cognitivas, aprendizado e memória (Augustin & Lovinger, 2018; LeMoyne et al., 2019).

O uso de canabinoides como medicamentos terapêuticos aumentou entre populações em envelhecimento recentemente, no entanto, apenas dados limitados estão disponíveis sobre quaisquer diferenças relacionadas à idade nos efeitos dos canabinoides e a pesquisa clínica sobre adultos mais velhos ainda é escassa. Mudanças relacionadas à idade no sistema canabinoide endógeno podem influenciar os efeitos das terapias que visam o sistema canabinoide. O envelhecimento geralmente parece resultar em menor disponibilidade de locais de ligação do receptor canabinoide 1 (CB1) dependendo da região do cérebro (Minerbi et al., 2019; Pisani et al., 2021).

Uma revisão sistemática recente da Cochrane foi publicada para identificar quaisquer benefícios potenciais do uso de cannabis na demência. Os resultados primários desta revisão sistemática foram mudanças na função cognitiva, sintomas comportamentais e psicológicos da demência. A revisão foi restrita a apenas quatro ensaios clínicos envolvendo 126 participantes, a maioria diagnosticados com Alzheimer e demência vascular.

A maioria dos estudos mostrou um baixo risco de viés. Todos os estudos usaram terapias baseadas em THC, o Δ^9 -THC natural e dois sintéticos, dronabinol e nabilona, entre 3 a 14 semanas. Em geral, a terapia baseada em THC foi segura, sem efeitos adversos graves. Apenas sedação e letargia foram quase três vezes mais comuns em participantes que receberam nabilona (Bosnjak Kuharic et al., 2021; Hoch et al., 2019).

A presente revisão visa buscar e analisar as melhores evidências na literatura atual quanto ao uso clínico de THC e CBD em pacientes acometidos pela doença de Parkinson.

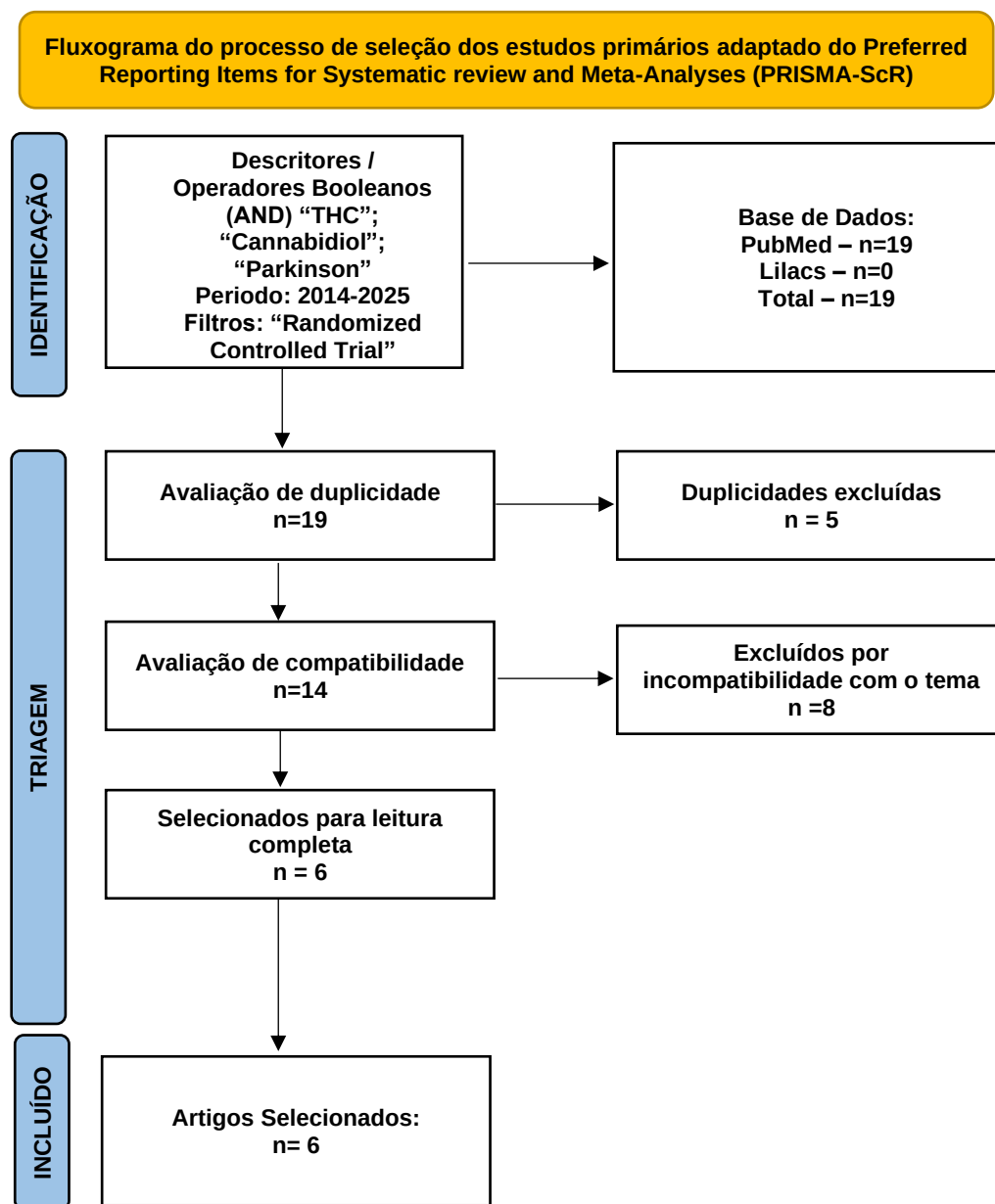
2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica (Snyder, 2019) de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados e, qualitativa em relação à discussão em relação aos artigos selecionados (Pereira et al., 2018). Trata-se de uma revisão integrativa de literatura (Mattos, 2015; Anima, 2014; Crossetti, 2012) que busca o conhecimento atual sobre uma temática específica, ao identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto, a saber, as indicações de uso clínico de THC e CBD em pacientes acometidos pela doença de Parkinson. Utilizou-se a base de dados National Library of Medicine (PubMed) no período de 2014 a 2025. Foram utilizadas combinações os seguintes descritores em língua inglesa indexados na base de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “THC”, “Cannabidiol” e “Parkinson”, e utilizado o operador booleano “AND” e “OR” para associar os descritores. A seguir, a Figura 1, apresenta o processo de seleção dos artigos para o estudo, chegando no final na quantidade de 7 (Dez) artigos. (Figura 1)

Este trabalho foi realizado em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque, que orienta a pesquisa médica envolvendo seres humanos, além de seguir as diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (CNS) para pesquisas com seres humanos.

Os artigos para essa revisão foram escolhidos por dois autores de forma independente através da leitura do Abstract e análise de relevância e coerência com o tema proposto. Em seguida, excluídas as duplicidades, os artigos selecionados foram lidos por completo, sendo excluídos aqueles que não correspondiam ao tema e o restante compõe a presente revisão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA da seleção dos artigos incluídos no estudo.



Fonte: Autoria própria.

Assim, após uma seleção inicial de 19 artigos, 5 exclusões por duplicidade e 8 exclusões por incompatibilidade com o tema, sendo selecionados 6 artigos para responder à pergunta norteadora da pesquisa: "Quais as indicações de uso clínico de THC e CBD em pacientes acometidos pela doença de Parkinson?".

3. Resultados e Discussão

Nesta revisão integrativa, buscou-se identificar e sintetizar os estudos mais recentes sobre as indicações clínicas de uso de THC e CBD em pacientes com doença de Parkinson (DP), incluindo o impacto desses compostos no controle dos sintomas, progressão da doença e qualidade de vida. A análise dos artigos aponta que o uso de THC e CBD está associado a possíveis benefícios no manejo de sintomas motores e não motores da DP.

Os estudos revisados fornecem evidências sobre o papel terapêutico do THC e do CBD no tratamento da DP, abrangendo diferentes desenhos de pesquisa, como ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte, que investigam seu potencial para melhorar aspectos motores, qualidade do sono, ansiedade e bem-estar geral. O Quadro 1 apresenta uma síntese dos estudos selecionados, com informações detalhadas sobre o ano, autoria, título, desenho do estudo e resultados obtidos, oferecendo uma visão abrangente do estado atual da pesquisa sobre o tema.

Quadro 1 – Síntese dos Trabalhos analisados.

Ano	Autoria	Título	Desenho de Estudo	Resultados
2014	Chagas. et al.	<i>Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 21 pacientes	Não houve diferenças significativas nos sintomas motores, mas CBD 300 mg/dia melhorou a qualidade de vida.
2020	Faria et al.	<i>Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo – controle. N= 24	Os participantes tinham sintomas de Parkinson por cerca de 6,5 anos e estavam nos estágios 1 a 2,5 da escala Hoehn e Yahr. A maioria utilizava levodopa (n=19). A ansiedade diminuiu com o uso de CBD. Não houve diferenças significativas para sedação ou desconforto. Para bradicinesia, o tempo foi reduzido ao longo das fases do experimento, mas sem efeito direto do CBD.
2021	Almeida et al.	<i>Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego de fase II/III, placebo – controle. N= 33	O uso de CBD não afetou significativamente os comportamentos do distúrbio comportamental do sono REM ou a gravidade da doença, mas melhorou a satisfação com o sono nas semanas 4 e 8. Efeitos adversos foram mais comuns no grupo placebo. No grupo CBD, os efeitos incluíram dor epigástrica, sonolência e tontura.
2023	Domen et al.	<i>Cognitive Safety Data from a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase IIb Study of the Effects of a Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol Drug on Parkinson's Disease-Related Motor Symptoms</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo – controle (CBD – THC). N= 58	Entre 2018 e 2022, 58 pacientes foram randomizados, com 29 em cada grupo (CBD/THC e placebo). O grupo placebo apresentou melhorias em vários testes neuropsicológicos, enquanto o grupo CBD/THC não. Houve impacto negativo na fluência verbal com CBD/THC. Eventos adversos cognitivos leves foram relatados com mais frequência no grupo CBD/THC, incluindo tontura e diminuição da concentração. O grupo CBD/THC teve piora significativa na capacidade de manter a concentração.
2024	El Ghachi et al.	<i>CBD's potential impact on Parkinson's disease</i>	Revisão de estudos pré-clínicos e clínicos	Dados pré-clínicos sugerem benefícios, mas são necessários mais ensaios clínicos para conclusões definitivas.
2024	Liu et al.	<i>Short-Term Cannabidiol with Δ-9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo – controle (CBD – THC). N= 61	Não houve diferença significativa entre CBD/THC e placebo para sintomas motores; piora no sono e cognição no grupo CBD/THC. Além de redução nos escores motores em ambos os grupos, mas sem diferença significativa entre CBD/THC e placebo.

Fonte: Autoria própria.

O sistema endocanabinoide funciona com uma sinalização retrógrada, onde os endocanabinoides são liberados da parte pós-sináptica e os receptores estão localizados nas pré-sinapses. A liberação desses compostos pode ser controlada pela entrada de cálcio ou por outros mecanismos independentes de cálcio. Um dos principais mensageiros lipídicos é produzido na pós-sinapse e se espalha pela membrana até a pré-sinapse. Ele ativa os receptores CB1 na pré-sinapse, bloqueando a liberação de

neurotransmissores ao inibir a entrada de cálcio ou interromper outras vias de sinalização. Além disso, esse mensageiro pode ativar os receptores CB1 nos astrócitos. A ação dos canabinoides é interrompida quando esse mensageiro é degradado por uma enzima chamada monoacilglicerol lipase (MAGL). Outro composto, as anandamidas, se espalham pela fenda sináptica e ativam os receptores CB1 ou outros tipos de receptores, como o TRPV1. Embora as anandamidas também sejam produzidas na pré-sinapse, ainda não se sabe se elas participam da sinalização retrógrada (Domen et al., 2023; Zou & Kumar, 2018a, 2018b).

Os estudos revisados sobre o uso de canabidiol (CBD) e tetrahidrocanabinol (THC) em pacientes com doença de Parkinson (DP) revelam resultados mistos, sugerindo benefícios modestos em alguns aspectos, enquanto evidenciam limitações em outros. O estudo de Chagas et al. (2014) apontou que o CBD, na dose de 300 mg/dia, melhorou a qualidade de vida de pacientes com DP, embora não tenha havido efeito significativo sobre os sintomas motores. De forma semelhante, o estudo de Faria et al. (2020) indicou que o CBD reduziu a ansiedade em situações de estresse, como em testes de fala pública simulada, mas não teve efeito direto sobre a bradicinesia (Chagas et al., 2014; Almeida et al., 2023; Domen et al., 2023).

A administração de CBD também foi investigada no tratamento de distúrbios do sono em pacientes com DP. No estudo Almeida et al. (2021), o uso de CBD não alterou significativamente os comportamentos do distúrbio comportamental do sono REM, mas melhorou a satisfação com o sono após quatro e oito semanas de tratamento. Por outro lado, os ensaios envolvendo combinações de CBD e THC, como os conduzidos por Domen et al. (2023) e Liu et al. (2024), mostraram resultados mais preocupantes. Embora tenha havido melhora nos escores motores em ambos os grupos (CBD/THC e placebo), não houve diferenças significativas entre eles. Além disso, foram relatados efeitos adversos leves, como tontura e piora na concentração, sugerindo que a combinação de CBD/THC pode ter um impacto negativo na cognição e no sono (Almeida et al., 2021; Domen et al., 2023; Hafida et al., 2024; Liu et al., 2024).

A revisão de El Ghachi et al. (2024) destaca a necessidade de mais ensaios clínicos para confirmar o potencial terapêutico do CBD na DP, dado que muitos dos dados promissores ainda são provenientes de estudos pré-clínicos. No geral, enquanto alguns estudos sugerem que o CBD pode melhorar a qualidade de vida e a satisfação com o sono em pacientes com DP, as evidências sobre seus efeitos nos sintomas motores e cognitivos são inconclusivas. A combinação de CBD com THC, em particular, parece requerer cautela devido aos possíveis efeitos adversos cognitivos e de sono (Faria et al., 2020; Hafida et al., 2024).

Estudos demonstram o papel da inflamação no início da DP. Nesse contexto, sabe-se que as células da microglia, responsáveis pela modulação inflamatória no cérebro, têm um papel crucial na neurodegeneração associada à neuroinflamação. Essas células atuam monitorando o ambiente, realizando a limpeza celular para manter a função neuronal e oferecendo neuroproteção. No entanto, sua atuação pode ser ambígua: inicialmente, ajudam a eliminar proteínas como o peptídeo A β , proporcionando neuroproteção, mas o acúmulo persistente de A β pode ativá-las de forma exacerbada, aumentando ainda mais o acúmulo. Pesquisas sugerem que esse processo é realizado por um tipo específico, chamado microglia associada à doença (DAM), localizada próxima às placas de A β no cérebro com DA. Há também a hipótese de que tenham papel semelhante na DP, removendo a α -sinucleína acumulada. Porém, à medida que a doença avança, essas células podem se tornar prejudiciais, danificando neurônios e agravando a neurodegeneração (Gyombolai et al., 2012; Hoch et al., 2019; Keren-Shaul et al., 2017).

Embora esta revisão não seja completamente abrangente, há algumas limitações importantes a serem consideradas. Os estudos analisados não apresentaram padrões de dosagem, tempo de uso e progressão da doença base em seus métodos, populações e abordagens também tiveram razoável variação tanto o uso de terapias com THC e CBD quanto os resultados clínicos, o que dificultou comparações precisas. Poucos apresentaram dados de longo prazo, deixando uma lacuna no conhecimento sobre os efeitos duradouros do THC e do CBD na progressão da doença. A falta de padronização nas formas de avaliação também pode ter influenciado os resultados.

4. Conclusão

Os estudos sobre o uso de THC e CBD no tratamento de pacientes com doença de Parkinson mostram resultados mistos, com alguns benefícios, todavia, em grande maioria obtiveram nulidade em seus resultados quando comparados a placebo, além também com efeitos adversos que merecem cuidado. O CBD, por exemplo, tem mostrado ajudar a melhorar a qualidade de vida e reduzir a ansiedade em situações estressantes, mas seus efeitos sobre os sintomas motores ainda não são claros. Em relação ao sono, o CBD teve algum impacto positivo na satisfação com o sono, embora não tenha mostrado mudanças significativas nos distúrbios do sono REM. Já a combinação de THC e CBD não trouxe melhorias expressivas para os sintomas motores e gerou preocupações, como tontura e dificuldades de concentração, o que torna seu uso mais arriscado.

Ainda há muitas dúvidas sobre os efeitos a longo prazo dessas substâncias, principalmente devido à falta de estudos mais robustos e de longo prazo. A grande variação nos protocolos de tratamento, nas dosagens e no tempo de uso torna difícil fazer comparações entre os estudos e tirar conclusões definitivas. Por isso, é fundamental que mais pesquisas bem feitas e controladas sejam realizadas para entender melhor como o THC e o CBD podem ser usados de forma segura e eficaz em pacientes com Parkinson, levando em conta os benefícios e os possíveis efeitos negativos ao longo do tempo.

Referências

- Almeida, C. M. O., Brito, M. M. C., Bosaipo, N. B., Pimentel, A. V., Sobreira-Neto, M. A., Tumas, V., Zuardi, A. W., De Souza Crippa, J. A., Hallak, J. E. C., & Eckeli, A. L. (2023). 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*, 8(2), 374–378. <https://doi.org/10.1089/CAN.2021.0158>
- 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 : official journal of the Movement Disorder Society*, 36(7), 1711–1715. <https://doi.org/10.1002/MDS.28577>
- Anima. (2014). Manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Grupo Anima. https://biblioteca.cofen.gov.br/wpcontent/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf.
- Augustin, S. M., & Lovinger, D. M. (2018). Functional Relevance of Endocannabinoid-Dependent Synaptic Plasticity in the Central Nervous System. *ACS chemical neuroscience*, 9(9), 2146–2161. <https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.7B00508>
- Bosnjak Kuharic, D., Markovic, D., Brkovic, T., Jeric Kegalj, M., Rubic, Z., Vuica Vukasovic, A., Jeronic, A., & Puljak, L. (2021). Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012820.PUB2/EPDF/ABSTRACT>
- 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. (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(11), 1088–1092. <https://doi.org/10.1177/0269881114550355>
- Cooray, R., Gupta, V., & Suphioglu, C. (2020). Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Molecular neurobiology*, 57(11), 4878–4890. <https://doi.org/10.1007/S12035-020-02054-6>
- Costa, A. C., Joaquim, H. P. G., Pedrazzi, J. F. C., Pain, A. de O., Duque, G., & Aprahamian, I. (2022). Cannabinoids in Late Life Parkinson's Disease and Dementia: Biological Pathways and Clinical Challenges. *Brain sciences*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/BRAINS12121596>
- Crossetti, M. G. M. (2012). Revisión integradora de la investigación en enfermería el rigor científico que se le exige. *Rev. Gaúcha Enferm.* 33 (2), 8-9.
- Domen, C. H., Sillau, S., Liu, Y., Adkins, M., Rajkovic, S., Bainbridge, J., Sempio, C., Klawitter, J., & Leehey, M. A. (2023). 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 : official journal of the Movement Disorder Society*, 38(7), 1341–1346. <https://doi.org/10.1002/MDS.29447>
- Faria, S. M., de Moraes Fabrício, D., 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 (Oxford, England)*, 34(2), 189–196. <https://doi.org/10.1177/0269881119895536>
- Feigin, V. L., Vos, T., Nichols, E., Owolabi, M. O., Carroll, W. M., Dichgans, M., Deuschl, G., Parmar, P., Brainin, M., & Murray, C. (2019). The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet. Neurology*, 19(3), 255. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30411-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30411-9)
- Gyombolai, P., Pap, D., Turu, G., Catt, K. J., Bagdy, G., & Hunyady, L. (2012). Regulation of endocannabinoid release by G proteins: a paracrine mechanism of G protein-coupled receptor action. *Molecular and cellular endocrinology*, 353(1–2), 29–36. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2011.10.011>
- Hafida, E. G., Rachid, S., Halima, G., & Najib, K. (2024). CBD's potential impact on Parkinson's disease: An updated overview. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 19(1). <https://doi.org/10.1515/MED-2024-1075>

- Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T., & Pringsheim, T. (2016). The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 46(4), 292–300. <https://doi.org/10.1159/000445751>
- Hoch, E., Niemann, D., von Keller, R., Schneider, M., Friemel, C. M., Preuss, U. W., Hasan, A., & Pogarell, O. (2019). How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(1), 87–105. <https://doi.org/10.1007/S00406-019-00984-4/TABLES/3>
- Keren-Shaul, H., Spinrad, A., Weiner, A., Matcovitch-Natan, O., Dvir-Szternfeld, R., Ulland, T. K., David, E., Baruch, K., Lara-Astaiso, D., Toth, B., Itzkovitz, S., Colonna, M., Schwartz, M., & Amit, I. (2017). A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell*, 169(7), 1276–1290.e17. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2017.05.018>
- LeMoyne, R., Mastroianni, T., Whiting, D., & Tomycz, N. (2019). New Perspectives for Network Centric Therapy for the Treatment of Parkinson's Disease and Essential Tremor. *Smart Sensors, Measurement and Instrumentation*, 31, 127–128. https://doi.org/10.1007/978-981-13-5808-1_10
- Liu, Y., Bainbridge, J., Sillau, S., Rajkovic, S., Adkins, M., Domen, C. H., Thompson, J. A., Seawalt, T., Klawitter, J., Sempio, C., Chin, G., Forman, L., Fullard, M., Hawkins, T., Seeberger, L., Newman, H., Vu, D., & Leehey, M. A. (2024). Short-Term Cannabidiol with Δ-9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease: A Randomized Trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 39(5), 863–875. <https://doi.org/10.1002/MDS.29768>
- Mattos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. Unesp, 1-9. <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>.
- Minerbi, A., Häuser, W., & Fitzcharles, M. A. (2019). Medical Cannabis for Older Patients. *Drugs and Aging*, 36(1), 39–51. <https://doi.org/10.1007/S40266-018-0616-5/METRICS>
- Pereira, D. A., Chagas, M. J. de S., Souza, L. M. de, Malfacini, S. da S., Enes, M. de F. G., Orsini, M., & Antunes, P. de F. G. (2023). Alterations in the substantia nigra and nigrostriatal pathway in different neuroimaging techniques in Parkinson's disease: an integrative literature review. *Research, Society and Development*, 12(1), e8212139591–e8212139591. <https://doi.org/10.33448/RSD-V12I1.39591>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Pisani, S., McGoohan, K., Velayudhan, L., & Bhattacharyya, S. (2021). Safety and Tolerability of Natural and Synthetic Cannabinoids in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Open-Label Trials and Observational Studies. *Drugs and Aging*, 38(10), 887–910. <https://doi.org/10.1007/S40266-021-00882-2/METRICS>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333–339.
- Zou, S., & Kumar, U. (2018a). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/IJMS19030833>
- Zou, S., & Kumar, U. (2018b). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/IJMS19030833>