

EFICÁCIA DO CANABIDIOL EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO DE LITERATURA

EFFICACY OF CANNABIDIOL IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE: LITERATURE REVIEW

Fernanda Bezerra de Oliveira¹

RESUMO

A Doença de Parkinson é uma patologia neurológica crônica e progressiva, que afeta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum e o segundo transtorno de movimento mais frequente no mundo. Trata-se de uma condição que, embora mais prevalente em idosos, também pode acometer pessoas mais jovens, sendo desencadeada por fatores genéticos e ambientais. Diante disso, o objetivo deste estudo é descrever o perfil dos pacientes com Parkinson e avaliar a eficácia do uso terapêutico do canabidiol (CBD) como uma opção de tratamento tanto para a doença quanto para suas comorbidades. A metodologia adotada consiste em uma revisão da literatura científica, focada em artigos publicados nos últimos cinco anos, que analisam tanto o impacto do Parkinson quanto os potenciais benefícios do canabidiol na redução das comorbidades e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Justifica-se esta pesquisa pelo crescente interesse em tratamentos alternativos e mais seguros, uma vez que, embora não exista cura para a doença, o controle eficaz dos sintomas é essencial para a autonomia dos pacientes. Os principais resultados indicam que, embora o uso do canabidiol mostre resultados promissores, ainda não existem evidências conclusivas sobre sua eficácia no tratamento do Parkinson, destacando-se a necessidade de um maior volume de estudos que aprofundem o conhecimento sobre os mecanismos de ação dos canabinoides no corpo humano. Assim, conclui-se que o canabidiol pode ser eficaz quando associado a outros tratamentos, contribuindo para a diminuição das comorbidades e para a melhoria da qualidade de vida, mas ainda são necessárias pesquisas adicionais para comprovar esses efeitos de forma definitiva.

Palavras-chave: Parkinson, doença neurodegenerativa, tratamento, canabidiol.

ABSTRACT

Parkinson's Disease is a chronic and progressive neurological condition that significantly affects patients' quality of life, ranking as the second most common neurodegenerative disease

¹ Enfermeira, especialista em Urgência e Emergência. Contato: nandabezerraoli@gmail.com

and the second most prevalent movement disorder worldwide. Although more common among the elderly, this condition can also affect younger individuals and is triggered by a combination of genetic and environmental factors. In this context, the objective of this study is to describe the profile of patients with Parkinson's and to assess the therapeutic efficacy of cannabidiol (CBD) as a treatment option for both the disease and its comorbidities. The methodology employed involves a scientific literature review focused on articles published in the last five years that examine both the impact of Parkinson's Disease and the potential benefits of cannabidiol in reducing comorbidities and improving patients' quality of life. This research is justified by the growing interest in alternative and safer treatments, given that, although there is no cure for the disease, effective symptom management is crucial for patients' autonomy. The main findings indicate that, while the use of cannabidiol shows promising results, there is still no conclusive evidence regarding its efficacy in treating Parkinson's, highlighting the need for a larger volume of studies to deepen the understanding of the mechanisms of action of cannabinoids in the human body. Thus, it is concluded that cannabidiol may be effective when combined with other treatments, contributing to the reduction of comorbidities and the improvement of quality of life; however, further research is necessary to definitively confirm these effects.

Keywords: Parkinson's, neurodegenerative disease, treatment, cannabidiol.

1. INTRODUÇÃO

O Parkinson é uma doença neurológica, de alta progressividade, complexidade e de expressivo impacto na qualidade de vida do paciente. Ocorre devido a degeneração das células situadas na chamada *substância negra*, porção do mesencéfalo responsável pela produção da dopamina. Essa redução nos neurônios dopaminérgicos pode ocasionar alterações motoras e cognitivas.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 4 milhões de pessoas no mundo, entre 65 e 85 anos, têm a doença. No Brasil, estima-se que os casos sejam de 200 mil pessoas, podendo aumentar nos próximos anos, devido ao aumento da longevidade. A história da Doença de Parkinson começa em 1817, com a publicação de James Parkinson (1755-1824), clínico geral inglês, de um tratado com o título "Paralisia agitante", retratando aspectos da doença. A etiologia da Doença de Parkinson supõe-se a razões etiopatogênicas multifatoriais, como fatores genéticos, neurotoxinas ambientais, estresse oxidativo e

anormalidades mitocondriais.

A patologia é caracterizada por uma série de sintomas, incluindo distúrbios motores como, bradicinesia, tremor, rigidez, alterações posturais e de equilíbrio, na fala, perda olfativa; além de deficit cognitivo, depressão, ansiedade, apneia do sono, sonolência diurna comprometimento cardiorrespiratório, gastrointestinal, fadiga e dor. Os estudos de Braak *et al.* (2003) foram importantes para a compreensão da neuropatologia da doença, através de seu estadiamento, descrevendo a doença em seis estágios. Seu diagnóstico é realizado através da história clínica e exame neurológico do paciente.

Há várias formas de tratamento para o Parkinson, onde busca-se restabelecer, ao menos parcialmente, a ligação dopaminérgica. A Levodopa é um dos medicamentos utilizados para restaurar a neurotransmissão, além de outros medicamentos, no entanto uma nova alternativa de tratamento surgiu, o canabidiol (CBD). Garcia *et al.* (2020) propõem que os canabinoides são produtos oriundos do *Cannabis*, possuindo como um dos gêneros, a *cannabis sativa*. Os canabinoides são uma classe diversificada de compostos químicos que agem alterando a liberação de neurotransmissores do cérebro.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o canabidiol é liberado no Brasil desde 2015, quando foi regulamento o seu uso medicinal. A RDC 327/2019, determina que produtos à base de CBD só devem ser prescritos por médicos habilitados e registrados. Para a utilização da substância, o paciente precisa preencher critério médico e jurídicos.

As pesquisas sobre a eficácia terapêutica do canabidiol em pacientes com Parkinson precisam ser ampliadas e discutidas para que se descubram mais potenciais na utilização da substância, se conhecer os efeitos colaterais e para que sua utilização seja aumentada e barateada, produzindo resultados benéficos e mais qualidade de vida para os pacientes que possuem a Doença de Parkinson.

A pesquisa objetiva explicar a fisiopatologia, progressão relacionada às complicações neuromotoras e suas consequências, bem como, discutir as formas de tratamento para a Doença de Parkinson e suas comorbidades, principalmente o uso terapêutico e eficácia do canabidiol. Assim, tentando colaborar com a comunidade médico científica, buscando facilitar o

entendimento sobre essa patologia, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura para melhor compreender as manifestações clínicas, os critérios diagnósticos e o uso do canabidiol na Doença de Parkinson.

2. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson (DP) é definida como distúrbio neurológico progressivo, caracterizado principalmente pela degeneração das células (neurônios) da camada ventral da parte compacta da substância negra. Tal degeneração resulta na diminuição da produção de dopamina, produzindo um conjunto de sintomas caracterizados principalmente por distúrbios motores. A incapacidade produzida pelos sintomas motores da doença caracteriza-se pelos principais sinais da doença, que são: presença de tremor de repouso (sobretudo das mãos), rigidez muscular do tipo plástica ou cérea, bradicinesias que se traduzem por alentecimento dos movimentos e dificuldade em iniciar movimentos voluntários, além de instabilidade postural por perda de reflexos posturais. O diagnóstico é estabelecido com a presença de dois dos principais sinais: tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e alterações posturais, acrescidos de assimetria do quadro e da resposta inicial a uso de levodopa. Mas o estudo clínico do paciente ainda é condição essencial para o correto diagnóstico.

Em uma análise fisiopatológica, ocorre uma degeneração dos neurônios de neuromelanina, localizados no tronco encefálico, destacando-se a degradação principalmente daqueles neurônios que contêm dopamina da camada ventral da parte compacta da substância negra e dos neurônios que contêm norepinefrina do lócus cerúleo. Existem duas hipóteses patogênicas principais para a DP, sendo a associação dos fatores patogênicos das diferentes hipóteses uma plausível causa para compreensão do processo neurodegenerativo. A primeira hipótese propõe a disfunção mitocondrial associada ao estresse oxidativo como fatores fundamentais à patogenia, enquanto a segunda hipótese aponta que agregações e conformações anormais de proteínas sejam fundamentais para indução do processo neurodegenerativo (KANG; FANG, 2018). A partir da perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra, há

um comprometimento da atividade da alça frontoestriatal acarretando na disfunção do lobo frontal. As perdas cognitivas na DP, que comprometem os domínios de responsabilidade como déficit de memória operacional e redução do desempenho de funções executivas, podem estar relacionadas com a degeneração do lobo frontal (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2019). Ao iniciarem os primeiros sintomas da DP, estima-se que cerca de 60% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra já foram previamente degradados, reduzindo dessa maneira cerca de 80% da concentração habitual de dopamina estriatal.

Nos pacientes com DP, foi possível observar, através de exames, a redução da atividade de mitocôndrias presentes na substância negra dos mesmos, reduzindo, dessa maneira, a síntese de ATP, acarretando no acúmulo de elétrons livres e, conseqüentemente, no aumento do estresse oxidativo. Tal comprometimento pode ter como causa a associação de toxinas ambientais ao risco da DP (KANG; FANG, 2018). A análise da substância negra dos pacientes com DP aponta depleção grave do principal substrato crucial para eliminação das espécies reativas de oxigênio, a glutatona reduzida. Há um conjunto de fatores que podem intensificar ou reduzir o estresse oxidativo, como a presença do ferro na substância negra para catalisar a formação do radical hidroxila. Existe também a presença dos genes recessivos PRKN e PINK1 com diversos efeitos no controle da qualidade mitocondrial e a ocorrência de reações de oxidação celular, que também pode resultar em danos aos neurônios monoaminérgicos.

As primeiras manifestações da DP são observadas diante um declínio no desempenho motor, afetando a prática das atividades cotidianas desses pacientes de forma a limitar ou até mesmo impedir tais ações. Diante desse quadro, há um comprometimento na qualidade de vida do paciente, prejudicando o estado mental e o relacionamento com elementos do ambiente, o que compromete a sua participação social (MALAK et al., 2017). O tremor é considerado um sinal inicial da doença em cerca de metade dos pacientes; ele apresenta o início nas extremidades distais do corpo, sendo observado em condições de repouso. São manifestações iniciais também a rigidez, a bradicinesia e a instabilidade. Ademais, o aparecimento desses sintomas está diretamente relacionado com a manifestação da síndrome rígido acinética que é associada mais especificamente à presença do tremor e à instabilidade postural. Além disso, a DP pode apresentar características clínicas não motoras (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016).

O tremor parkinsoniano está presente em aproximadamente 70 a 80% dos pacientes, chegando a 100% com o avançar da doença. Essa manifestação se inicia unilateralmente na mão e depois se espalha contra lateralmente, pode envolver pernas, lábios, mandíbula e língua, mas raramente envolve a cabeça. O tremor na DP é de repouso, ou seja, é mais perceptível quando a parte trêmula do corpo é sustentada contra a gravidade e não envolve atividades intencionais. Nos casos mais graves, além do tremor de repouso terá um tremor durante manobras posturais ou com ação (CABREIRA; MASSANO, 2019; CHOU, 2020).

Na fase inicial, geralmente não é perceptível para os outros, mas, aproximadamente metade dos pacientes, relatam uma sensação de tremulação interna nos membros ou no corpo que não está relacionada à presença de tremor observável. Com a progressão da doença, o tremor torna-se evidente (CABREIRA; MASSANO, 2019; CHOU, 2020). No cenário clínico, pode-se observar o tremor nos membros quando o paciente está relaxado, com as mãos descansando no colo, ao distraí-lo solicitando alguns cálculos mentais ou movimentos repetitivos voluntários do membro contralateral, que pode acentuar um tremor leve e descobrir um tremor latente. Descrita pela maioria dos pacientes como “fraqueza”, “incoordenação” e “cansaço”, a bradicinesia é uma lentidão generalizada do movimento e está presente no início da DP em aproximadamente 80% dos pacientes, é vista como a principal causa da incapacidade deles. Nos braços, começa distalmente com a menor destreza nos dedos (dificuldade para amarrar sapatos, abotoar roupas, digitar). Nas pernas, as queixas mais comuns são ao caminhar (marcha parkinsoniana), passos mais curtos, sensação de instabilidade. Também podem apresentar dificuldade em se levantar de uma cadeira ou sair do carro.

O exame clínico inclui a avaliação dos movimentos dos membros em cada lado do corpo. Deve-se observar a velocidade, amplitude e o ritmo de cada movimento. Na forma leve da DP, essas tarefas geralmente mostram alguma amplitude mais lenta e diminuída quando observadas por mais de alguns segundos. À medida que a doença progride, os movimentos se tornam menos coordenados, com frequentes hesitações (CABREIRA; MASSANO, 2019; CHOU, 2020). A rigidez é a resistência aumentada ao movimento passivo em torno de uma articulação estão presente em aproximadamente 75 a 90% das pacientes com DP. Geralmente ocorre unilateralmente e tipicamente do mesmo lado do tremor, raramente progride para o lado

contralateral e permanece assimétrica em toda a doença. Pode afetar qualquer parte do corpo. Na DP, normalmente a rigidez é em roda denteada, porém, nem todos os pacientes apresentaram esse tipo de rigidez; muitos terão a rigidez em cano de chumbo, uma resistência tônica suave em toda a gama de movimentos passivos (CABREIRA; MASSANO, 2019; CHOU, 2020).

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença é muito complexo. A fim de melhorar o entendimento, estabeleceram-se três grupos de critérios: critério necessário para o diagnóstico, critério negativo (excludente) e critério de suporte positivo para diagnóstico (nesse são necessários pelo menos três). Não existem exames específicos que o comprovem, sendo assim, o diagnóstico é feito principalmente pela clínica, ficando claro quando os sintomas se tornam evidentes ou quando o paciente apresenta melhora ao uso de Levodopa, sendo razoavelmente um indicativo seguro (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2019). O diagnóstico da Doença de Parkinson é feito pela análise clínica do paciente, quando ele apresenta alguma combinação dos sinais motores cardinais, como tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda denteada, anormalidades posturais (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2019). também podem apresentar melhora com o uso da Levodopa (KANG; FANG, 2018). O exame de imagem mais utilizado no nosso cotidiano, por ser relativamente simples, acessível e de menor custo, comparado aos demais apresentados é a ressonância magnética (RM).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho é um estudo de revisão da literatura de artigos publicados nos últimos cinco anos a respeito da doença de Parkinson e da eficácia do uso do canabidiol, diminuindo as comorbidades da doença e proporcionando mais qualidade de vida ao paciente. Sobre o método, a revisão de literatura traz variados conhecimentos de pesquisas efetuadas mediante metodologias existentes, tornando viável que os revisores analisem e condensem os resultados

não prejudicando outras partes da conexão epistêmica dos estudos dos artigos, como resultado contemplando sistematicamente os dados (GALVÃO; RICARTE, 2020). A questão que norteou esta revisão foi: Quais a eficácia no uso do canabidiol em pacientes que convivem com a Doença de Parkinson. Na revisão bibliográfica foram utilizadas as bases de dados Scielo, Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed. Os descritores utilizados foram: Parkinson, doença neurodegenerativa, tratamento, canabidiol. Assim, após a leitura dos artigos, fez-se a interpretação dos mesmos e compilação dos dados, que serão apresentados no tópico seguinte.

5. RESULTADOS

Até o presente momento, não existem tratamentos para DP que prometam a reversão do quadro de degeneração neuronal. A ciência possui apenas métodos que oferecem alívio dos sintomas através de tratamentos farmacológicos, não farmacológicos, cirúrgicos e tratamentos alternativos (MASSANO, 2011; HAYES, 2019). O tratamento da DP é feito de acordo com os estágios da doença, os medicamentos sintomáticos devem ser utilizados com bastante cautela, uma vez que podem causar efeitos colaterais. Sendo assim, o seu uso deve ser postergado até que os sintomas fiquem mais acentuados e comecem a causar incômodo no cotidiano do paciente (PINHEIRO; BARBOSA, 2018).

A Levodopa é um dos medicamentos utilizados para restaurar a neurotransmissão, além de outros medicamentos, no entanto uma nova alternativa de tratamento surgiu, o canabidiol (CBD). Garcia *et al.* (2020) propõem que os canabinoides são produtos oriundos do *Cannabis*, possuindo como um dos gêneros, a *cannabis sativa*. Os canabinoides são uma classe diversificada de compostos químicos que agem alterando a liberação de neurotransmissores do cérebro. No que se refere à fisiologia, o canabidiol atua em dois tipos de receptores CBD, o CB1(receptor canabinoide tipo 1) e CB2 (receptor canabinoide tipo 2). O uso terapêutico do CBD tem sido pesquisado desde antes de 1990, a partir daí diversos estudos foram conduzidos com o objetivo de atestar sua eficácia em pacientes com patologias neurológicas.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o canabidiol é liberado no Brasil desde 2015, quando foi regulamentado o seu uso medicinal. A RDC 327/2019, determina que produtos à base de CBD só devem ser prescritos por médicos habilitados e registrados. Para a utilização da substância, o paciente precisa preencher critério médico e jurídicos.

As pesquisas sobre a eficácia terapêutica do canabidiol em pacientes com Parkinson precisam ser ampliadas e discutidas para que se descubram mais potenciais na utilização da substância, se conhecer os efeitos colaterais e para que sua utilização seja aumentada e barateada, produzindo resultados benéficos e mais qualidade de vida para os pacientes que possuem a Doença de Parkinson. O canabidiol tem se mostrado eficiente e não aparenta ter todos os efeitos colaterais negativos dos medicamentos até então utilizados (BARBOSA, 2020).

O resultado final da interação com o receptor canabinoide depende do tipo de célula, ligante e de outras moléculas que podem competir pelos sítios de ligação deste receptor. Existem vários tipos de agonistas para os receptores canabinoides, e estes podem ser classificados de acordo com dois fatores: a potência de interação com o receptor canabinoide (esta potência determina a dose efetiva do fármaco) e, a eficácia, que determina a extensão máxima do sinal que estes fármacos transmitem às células (GODOY-MATOS et al., 2006). Os receptores canabinoides CB1 e CB2 são bastante similares, mas não tão similares quanto outros membros de muitas famílias de receptores. As diferenças entre esses canabinoides indicam que deveriam existir substâncias terapêuticas que atuariam somente sobre um ou outro receptor e, assim, ativariam ou bloqueariam o receptor canabinoide apropriado (LOUISE, 2020). Apesar das diferenças entre os receptores canabinoides CB1 e CB2, a maioria dos compostos canabinoides interage de forma similar na presença de ambos os receptores (FILHO, et al, 2020). Sendo assim, iniciou-se a busca por compostos que se ligassem a apenas um ou outro receptor canabinoide específico, para que se pudesse isolar os efeitos, utilizando apenas a parte desejada, isso se tornou uma forma viável para descobrir novos tratamentos a partir destes receptores, com a intenção de obter efeitos medicinais específicos (FILHO, et al, 2020). Tanto drogas agonistas como antagonistas do receptor CB1 possuem uma eficiência contra os sintomas motores da DP. Estudos em animais demonstram que o CBD possui uma série de

efeitos que podem ser utilizados no tratamento, sendo estes efeitos, anti-inflamatórios, antioxidantes, antipsicóticos e sedativos (SANTOS et al, 2019) já um estudo realizado em dezembro de 2017 com 40 pessoas em Israel, apresentou para os pacientes uma diminuição das quedas, diminuição das dores, melhora dos movimentos e do sono (BALASH et al, 2017).

No Brasil o tratamento de cannabis e seus derivados são limitados. Em 2015 a ANVISA liberou o uso medicinal de CBD por terem demonstrado possibilidade de uso terapêutico. Para se conseguir um produto à base de CBD hoje é necessária uma prescrição médica que seja avaliada e aprovada pela ANVISA para que possa ser importada para nosso país. Com a licença é possível importar por um período de 2 anos. As etapas são: consulta médica e prescrição, cadastramento do paciente, análise do pedido e autorização para importação por parte do órgão regulador, aquisição e importação do produto e pôr fim a fiscalização e liberação na importação (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PACIENTES DE CANNABIS MEDICINAL., 2019).

6. DISCUSSÃO

Os estudos recentes demonstram que o uso do canabidiol no tratamento da doença de Parkinson é promissor, porém o número de pesquisas nesta área ainda é limitado e está em desenvolvimento, restando ainda serem comprovadas todas as possibilidades do uso destes canabinoides. Não se sabe ao certo todos os efeitos do CBD ou como o ele produz seus efeitos contra a doença de Parkinson, entretanto apesar de não haver evidências suficientes que comprovem seu uso no tratamento, os resultados encontrados até agora mostram que tanto o uso da maconha in natura quanto os canabinoides isolados possuem certas propriedades terapêuticas, tanto contra os sintomas motores e não motores (sono, ansiedade e psicose).

Portanto, com a realização de novos estudos poderemos entender melhor o funcionamento dos mecanismos responsáveis pelos efeitos dos canabinoides, para que possamos desenvolver um tratamento mais abrangente e eficiente. Como biomédicos, o nosso dever é conscientizar e realizar a divulgação científica a respeito do uso do CBD como uma forma de tratamento, podendo também fazer parte das equipes de pesquisa, agregando novos

conhecimentos e desenvolvendo novas formas de combater a doença de Parkinson (DP), visando sempre o bem-estar e a qualidade de vida dos pacientes.

7. CONCLUSÃO

Estudos pré-clínicos in vitro e in vivo utilizando diversos modelos de DP demonstram que o CBD possui propriedades antiparkinsonianas. No entanto, embora os resultados sejam promissores e o número de estudos venha crescendo, este número de estudos ainda é limitado. Além disso, todos os cinco estudos pré-clínicos utilizaram a mesma toxina (6-OHDA), limitando a extrapolação dos resultados para outros modelos. Ademais, não se sabe exatamente como o CBD produz seus efeitos antiparkinsonianos. Segundo os estudos revisados, estes efeitos seriam produzidos tanto por mecanismos de ação que envolvem os receptores CB1/2 como por outros mecanismos que independem destes receptores, sendo possivelmente explicados por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, talvez por meio dos receptores TRPV-1 ou VMAT1/2. No caso dos estudos clínicos, existem poucos estudos controlados com administração de canabinóides em geral e de CBD em particular. Embora o CBD tenha demonstrado resultados favoráveis tanto em estudos pré-clínicos como em estudos clínicos, estas evidências ainda não são suficientes para indicar o uso deste canabinoide em pacientes com distúrbios do DP. Novos estudos controlados devem ser realizados com diferentes dosagens de CBD para replicar estes dados. No entanto, os resultados até agora encontrados sugerem que tanto a maconha in natura quanto os canabinóides isolados (sintéticos e naturais) são bem tolerados e possuem propriedades terapêuticas para o tratamento de sintomas motores (bradicinesia, rigidez muscular, tremores) e não-motores (sono, humor, ansiedade, psicose, qualidade de vida) de pacientes com DP. Portanto, novos estudos clínicos são necessários tanto com o CBD como com outros canabinóides para tentar replicar os dados pré-clínicos e clínicos até agora encontrados, além de melhorar nossa compreensão dos mecanismos de ação responsáveis por estes efeitos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *Jama Neurology*, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020.

BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson Disease. *European Journal of Neurology*, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2019.

BOVOLENTA, T. M.; FELÍCIO, A. C. Pacientes com Parkinson no contexto da Política Pública de Saúde Brasileira. *Einstein (São Paulo)*, v. 14, n. 3, p. 7-9, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson. Portaria SAS/MS n. 10, 31 de outubro de 2017. Disponível em:

CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson; Revisão clínica e atualização. *Acta Médica Portuguesa*, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.

CHOU, K.L. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease. UpToDate, ago.2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnoses-and-differential-diagnosis-of-parkinson>

FAGAN, S. G.; CAMPBELL, V. A. The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration. *British Journal of Pharmacology*, v. 171, n. 6, p. 1347-1360, 2014.

MACHADO F. A.; REPPOLD C. T. The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*, v. 9, n. 1, p. 24-31, 2015.

MASSANO, J. Doença de Parkinson: atualização clínica. *Acta Médica Portuguesa*, v. 24, n. 4, p. 827-834, 2011.

OLIVEIRA, R. V.; PEREIRA, J. S. O papel da ressonância magnética por difusão na doença de Parkinson e no diagnóstico diferencial com parkinsonismo atípico. *Radiologia Brasileira*, v. 50, n. 4, p. 250-257, 2017.