

05

Ebook da coleção

**O Código
Canabinoide**

O Impacto dos **Canabinoides** na **Doença de Alzheimer**

1ª edição

2025

*Redescobrimos
caminhos para
a mente.*

greens

Material exclusivo para profissionais prescritores

Sumário

Prefácio	03
1. Bases fisiológicas e funcionais da Doença de Alzheimer.....	04
2. Perspectivas terapêuticas dos canabinoides no Alzheimer.....	08
3. Conduas terapêuticas.....	19
4. Evidências científicas sobre o uso de canabinoides.....	21
5. Aspectos éticos e legais.....	22
6. Certificações.....	24
Fale Conosco.....	34

Prefácio

Enfrentar a Doença de Alzheimer representa um dos maiores desafios da prática médica atual. À medida que a população mundial envelhece, cresce também a incidência dessa condição neurodegenerativa progressiva, que compromete a autonomia, a cognição e a qualidade de vida de milhões de pessoas. Diante disso, surge a necessidade urgente de abordagens terapêuticas mais eficazes, com objetivo de alívio sintomático e capacidade de atuar no retardo e prevenção da progressão. É nesse contexto que o sistema endocanabinoide tem despertado a atenção da comunidade científica e clínica como um alvo terapêutico promissor. Com funções amplamente distribuídas no sistema nervoso central, os canabinoides demonstram potenciais efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios, antioxidantes e moduladores da neurotransmissão.

Este e-book foi elaborado com o objetivo de apresentar, de forma clara, ética e embasada, as possibilidades terapêuticas dos canabinoides em cada fase da Doença de Alzheimer: desde a prevenção e os estágios iniciais até os cuidados paliativos. A proposta é oferecer aos profissionais de saúde uma visão estruturada que integre evidências científicas atuais, fisiopatologia da doença e fundamentos clínicos para uma prática consciente e individualizada.

Acreditamos que ampliar o conhecimento sobre o sistema endocanabinoide é abrir caminho para abordagens terapêuticas mais humanizadas e eficazes, que respeitem a complexidade da neurodegeneração e as particularidades de cada paciente. Sabemos que ainda há muitas perguntas em aberto e que as evidências clínicas estão em constante evolução. No entanto, os dados disponíveis já permitem reflexões fundamentadas sobre o papel dos canabinoides como coadjuvantes valiosos no cuidado a indivíduos com Alzheimer.

Este material tem caráter exclusivamente educacional e visa apoiar a tomada de decisões clínicas mais informadas, em conformidade com as regulamentações vigentes e com a devida orientação profissional. Esperamos que ele contribua para enriquecer o repertório terapêutico de médicos e profissionais da saúde, promovendo um cuidado mais abrangente, integrado e centrado na pessoa.

Dr. Sidarta Zuanon Dias
Diretor Médico Neurologista

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva caracterizada por declínio cognitivo, prejuízo da memória, deterioração funcional e alterações neuropsiquiátricas em razão da perda sináptica maciça e pela morte neuronal em áreas como córtex, hipocampo e estriado. Representa a principal causa de demência, sendo responsável por aproximadamente 60–70% dos casos no mundo. Acomete predominantemente indivíduos com mais de 65 anos, com incidência crescente nas faixas etárias avançadas. Estudos populacionais apontam maior prevalência entre mulheres, hipótese atribuída tanto à maior longevidade feminina quanto a fatores neuroendócrinos, como a redução do estrogênio após a menopausa.

A fisiopatologia da DA é multifatorial e envolve diversos eventos moleculares e celulares que culminam na perda sináptica e morte neuronal. Os principais marcos neuropatológicos são os depósitos extracelulares de peptídeo beta-amiloide ($A\beta$) e os emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos por proteína tau hiperfosforilada. O peptídeo $A\beta$ é gerado pela clivagem sequencial da proteína precursora do amiloide (APP) pelas enzimas β -secretase e γ -secretase. A produção anômala da isoforma $A\beta_{42}$ resulta em agregação de oligômeros neurotóxicos e, posteriormente, na formação de placas senis insolúveis. Associado a isso, a proteína tau sofre hiperfosforilação, dissocia-se dos microtúbulos e forma agregados filamentosos que comprometem o citoesqueleto neuronal e o transporte axonal.

A hipótese da cascata amiloide sugere que o acúmulo de $A\beta$ constitui o evento inicial da doença, promovendo disfunção sináptica, neuroinflamação, estresse oxidativo e morte neuronal. No entanto, evidências mais recentes indicam que múltiplas vias patológicas interagem de forma complexa ao longo da progressão da doença. A ativação crônica da microglia e dos astrócitos em resposta ao $A\beta$ leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio (EROs) e outros mediadores neurotóxicos, exarcebando a lesão neuronal e a disfunção sináptica. Este ambiente neuroinflamatório contribui para a progressão contínua da degeneração cortical e hipocampal.

O estresse oxidativo, acentuado pela disfunção mitocondrial induzida por $A\beta$, é outro componente relevante da fisiopatologia. O cérebro, com alta taxa metabólica, abundância de lipídeos poli-insaturados e limitada capacidade antioxidante, é particularmente vulnerável ao acúmulo de EROs, que induzem peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e lesões no DNA.

A disfunção sináptica é um evento precoce e tem correlação direta com o declínio cognitivo da patologia. Oligômeros solúveis de A β comprometem a plasticidade sináptica e a neurotransmissão, especialmente em regiões críticas como o hipocampo e o córtex associativo, afetando mecanismos fundamentais de aprendizagem e consolidação da memória. Além das alterações estruturais e inflamatórias, a Doença de Alzheimer também envolve disfunção neuroquímica, destacando-se a perda progressiva de neurônios colinérgicos localizados no núcleo basal de Meynert. Essa degeneração leva à redução da disponibilidade de acetilcolina nas sinapses corticais e hipocampais, contribuindo para o comprometimento de funções cognitivas como atenção, memória e aprendizado. A disfunção colinérgica é considerada um dos principais alvos terapêuticos sintomáticos nas fases iniciais da doença.

a) Estágios Clínicos da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) apresenta curso progressivo e gradual, com declínio cognitivo e funcional distribuído ao longo de diferentes estágios clínicos. O Ministério da Saúde do Brasil classifica a doença em quatro fases principais, com base na gravidade dos sintomas e no grau de comprometimento da autonomia funcional. Cada estágio apresenta manifestações específicas que demandam estratégias terapêuticas e assistenciais distintas.

Estágio 1 – Leve (fase inicial)

Na fase leve, os sintomas são frequentemente atribuídos ao envelhecimento fisiológico, o que pode retardar o diagnóstico e o início das intervenções. Há prejuízo de memória episódica, especialmente para eventos recentes, além de dificuldades em atenção sustentada, planejamento e organização de tarefas complexas. Funções executivas e habilidades visuoespaciais também podem ser afetadas.

Os pacientes costumam apresentar dificuldade para recordar nomes, localizar objetos, seguir instruções ou utilizar tecnologias com as quais tinham familiaridade. A linguagem pode mostrar sinais iniciais de comprometimento, como anomia leve e hesitação lexical. São comuns apatia, perda de iniciativa e alterações discretas no julgamento. A percepção sobre os próprios déficits geralmente está preservada, o que pode gerar quadros de ansiedade e depressão.

Apesar da manutenção relativa da independência funcional, há redução da capacidade para executar atividades instrumentais de vida diária (AIVDs), como gerenciar finanças, preparar refeições complexas ou organizar compromissos. A condução de veículos pode tornar-se arriscada em trajetos desconhecidos ou sob estresse.

Estágio 2 – Moderado

Nesta fase, o comprometimento cognitivo torna-se mais evidente e impacta significativamente as atividades cotidianas. A memória de curto e longo prazo sofre deterioração, podendo incluir falhas no reconhecimento de familiares e na evocação de informações pessoais.

O distúrbio de linguagem progride, afetando a fluência verbal, a compreensão de instruções e a capacidade de manter diálogos coerentes. Sintomas neuropsiquiátricos se intensificam, incluindo agitação, agressividade, labilidade emocional, distúrbios do sono, ideação delirante (com temas frequentes de perseguição ou roubo) e, em alguns casos, alucinações visuais ou auditivas. Comportamentos desinibidos ou inadequados socialmente podem surgir.

Há perda progressiva da autonomia para atividades básicas de vida diária (ABVDs), como higiene pessoal, alimentação e escolha de vestuário. O paciente passa a demandar supervisão contínua e assistência direta, tornando-se geralmente incompatível com vida independente.

Estágio 3 – Grave

O estágio grave é caracterizado por deterioração global das funções cognitivas, motora e comunicacional, com dependência total para atividades cotidianas. A comunicação verbal encontra-se severamente comprometida, sendo reduzida a palavras isoladas ou vocalizações não intencionais.

A memória está profundamente afetada, com perda de reconhecimento de familiares próximos e da própria identidade. A percepção sensorial e o processamento de estímulos tornam-se disfuncionais, contribuindo para estados de desorientação contínua.

Do ponto de vista motor, surgem rigidez muscular, bradicinesia, instabilidade postural e marcha insegura, com risco elevado de quedas. Muitos pacientes desenvolvem disfagia, aumentando o risco de aspiração e pneumonia. Alterações comportamentais podem persistir ou se agravar, incluindo agitação psicomotora, resistência aos cuidados e vocalizações repetitivas. Há prejuízo na regulação emocional, com episódios de riso ou choro incongruentes.

Estágio 4 – Terminal

Na fase terminal, o paciente encontra-se acamado, em estado de mutismo e totalmente dependente para todas as funções vitais. A capacidade de deglutição está gravemente comprometida, com necessidade frequente de nutrição enteral ou cuidados paliativos relacionados à alimentação. A resposta a estímulos ambientais é mínima, embora possa haver reação a sons ou toques familiares.

Complicações clínicas são recorrentes, incluindo pneumonia por aspiração, infecções urinárias, úlceras por pressão, contraturas, tromboembolismo e sepse. A imobilidade prolongada favorece a atrofia muscular e a disfunção multissistêmica. A imunossupressão funcional aumenta a suscetibilidade a infecções graves.

Nesta etapa, o foco da assistência deve priorizar medidas de conforto, controle sintomático, prevenção de complicações secundárias e suporte emocional à família e cuidadores. Cuidados paliativos e planejamento antecipado de condutas são essenciais.

b) Limitações dos tratamentos convencionais

As abordagens terapêuticas tradicionais aprovadas para a Doença de Alzheimer são limitadas a intervenções sintomáticas, sem impacto comprovado sobre a progressão neuropatológica da doença. Inibidores da acetilcolinesterase e o antagonista do receptor NMDA permanecem como os principais recursos farmacológicos disponíveis, com eficácia restrita à melhora transitória de sintomas cognitivos e funcionais. Seus efeitos são modestos, de curta duração e com resposta variável entre os pacientes. Essas intervenções atuam exclusivamente na modulação de neurotransmissores em declínio, sem interferir nos processos patológicos centrais da doença, como a agregação proteica, a neuroinflamação ou a perda sináptica progressiva. Além disso, apresentam perfil de segurança limitado, com eventos adversos frequentes.

Recentemente, o Brasil aprovou o donanemabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra a proteína beta-amiloide, indicado para pacientes com comprometimento cognitivo leve ou demência leve, com confirmação de biomarcadores patológicos. Embora represente um avanço por atuar em um dos mecanismos patológicos da doença, seus efeitos clínicos ainda são considerados modestos, com benefício restrito a subgrupos específicos e riscos associados significativos. Assim, mesmo com essa nova classe terapêutica, o tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer continua a apresentar limitações substanciais quanto à eficácia, segurança e aplicabilidade populacional.

O manejo dos sintomas neuropsiquiátricos, como agitação e psicose, dependem do uso de antipsicóticos e benzodiazepínicos, fármacos associados a riscos elevados em idosos com demência: sedação, quedas, piora cognitiva, aumento da mortalidade e efeitos extrapiramidais.

Diante das limitações das terapias atualmente disponíveis, cresce o interesse por abordagens adjuvantes capazes de atuar na neurodegeneração. Nesse contexto, a medicina endocanabinoide vem sendo investigada como uma estratégia potencial para neuroproteção e manejo de sintomas comportamentais.

O sistema endocanabinoide (SEC) é um modulador neurofisiológico envolvido na regulação da homeostase sináptica, plasticidade neural e resposta neuroimune. É composto por endocanabinoides, receptores canabinoides (CB1 e CB2) e enzimas reguladoras. Majoritariamente atua por sinalização retrógrada, modulando a liberação de neurotransmissores de forma dinâmica e localizada.

Os receptores CB1 estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central, com alta densidade em regiões como hipocampo, córtex e gânglios da base, onde regulam memória, cognição e controle motor. Já os receptores CB2, expressos principalmente em células gliais, são modulados em resposta a processos neuroinflamatórios e lesões, contribuindo para efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores. Além desses receptores, os fitocanabinoides interagem com alvos moleculares adicionais, como TRPV1 e 5-HT1A, o que amplia seu potencial farmacológico em condições neurodegenerativas.

Mecanismos de neuroproteção

Os canabinoides podem exercer efeitos neuroprotetores por meio de mecanismos fisiopatológicos da neurodegeneração. Entre os principais alvos envolvidos estão possíveis efeitos na modulação da neuroinflamação, redução do estresse oxidativo, regulação da excitotoxicidade, promoção da neurogênese e controle da modulação da agregação proteica.

Modulação da neuroinflamação

A neuroinflamação crônica é um componente central na patogênese da Doença de Alzheimer, estando associada à ativação persistente da microglia e à liberação de mediadores inflamatórios. A ativação dos receptores CB2 em células da glia pode reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IFN- γ , ao mesmo tempo em que pode estimular a produção de IL-10 e TGF- β , favorecendo a neuroproteção. O CBD demonstra potencial anti-inflamatório adicional, possivelmente mediado pela inibição da via do fator nuclear κ B (NF- κ B), com redução na transcrição de genes inflamatórios.

Redução do estresse oxidativo

O estresse oxidativo desempenha papel importante na degeneração neuronal observada na Doença de Alzheimer. O CBD tem sido descrito como antioxidante direto, com capacidade de neutralizar radicais livres e inibir a peroxidação lipídica.

Além disso, pode induzir a expressão de enzimas antioxidantes endógenas, como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase. A ativação dos receptores CB1 também pode modular a função mitocondrial, reduzindo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e favorecendo a estabilidade redox celular.

Regulação da excitotoxicidade

A excitotoxicidade decorrente da liberação excessiva de glutamato está entre os mecanismos de morte de neurônios na DA. Evidências sugerem que os canabinoides podem exercer efeito protetor por meio da ativação de receptores CB1 em terminais pré-sinápticos, reduzindo a liberação de glutamato e consequentemente diminuindo a excitabilidade neuronal. O CBD pode atuar adicionalmente sobre receptores glutamatérgicos, como NMDA e AMPA, de maneira indireta ou alostérica, normalizando a sinalização sem bloquear completamente a função fisiológica.

Estimulação da neurogênese

A neurogênese adulta, processo de geração de novos neurônios no cérebro adulto, ocorre principalmente no giro denteado do hipocampo e pode contribuir para a plasticidade neural e recuperação funcional. Estudos pré-clínicos indicam que o CBD pode estimular a proliferação de células progenitoras neurais e sua diferenciação em neurônios maduros. Esses efeitos possivelmente envolvem a ativação de receptores CB1, a modulação de vias intracelulares como Wnt/ β -catenina e o aumento na expressão de fatores neurotróficos. Apesar disso, a relevância funcional desse efeito em humanos requer investigação adicional.

a) THC

O tetrahydrocannabinol (THC) é o principal componente psicoativo da *Cannabis sativa* e tem demonstrado potencial terapêutico promissor para diversos aspectos fisiopatológicos da doença de Alzheimer.

Mecanismo de ação

O THC exerce sua principal ação farmacológica por meio da ativação direta dos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1), que estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central, incluindo regiões afetadas pela doença de Alzheimer, como o hipocampo, córtex cerebral e gânglios da base. A partir dessa ativação, o THC pode modular a liberação de diversos neurotransmissores, incluindo acetilcolina, GABA e glutamato, influenciando significativamente a neurotransmissão nos circuitos cognitivos e de memória.

Essa modulação neuroquímica pode contribuir para a restauração parcial do equilíbrio funcional alterado na doença de Alzheimer, com potencial impacto nos sintomas cognitivos e comportamentais.

Estudos pré-clínicos demonstram que o THC reduz significativamente a deposição de placas amiloides ($A\beta$) em camundongos através da ativação da neprilisina, uma enzima degradadora de $A\beta$. Além disso, o THC ativa o sistema endocanabinoide (ECBS), que por sua vez estimula o receptor PPAR- γ via CB1Rs, promovendo a expressão da proteína receptora de lipoproteína 1 (LRP1), fundamental para o transporte cerebral-sanguíneo de $A\beta$ e consequente aumento da depuração de amiloide através da barreira hematoencefálica. O THC também interage diretamente com o peptídeo $A\beta$, inibindo sua agregação, e demonstra capacidade de inibir a enzima acetilcolinesterase, melhorar a função mitocondrial e reduzir a atividade da glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3 β), uma quinase chave na fosforilação patológica da proteína tau.

Além disso, por sua ação como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, o THC apresenta um perfil farmacológico diversificado, que pode proporcionar efeitos ansiolíticos, antidepressivos, hipnóticos, analgésicos, antieméticos, orexígenos e neuroprotetores. Essas propriedades sugerem que formulações à base de THC podem oferecer alívio para múltiplos sintomas não cognitivos da doença de Alzheimer, como distúrbios do sono, agitação, perda de apetite, ansiedade e sintomas depressivos. A utilização do THC como terapia adjuvante nesse contexto é particularmente atrativa, considerando que muitos pacientes fazem uso concomitante de diversas medicações para tratar sintomas distintos.

Estudos pré-clínicos realizados demonstram que o THC pode exercer ações neuroprotetoras relevantes, promovendo neurogênese hipocampal, prevenindo processos neurodegenerativos e protegendo contra danos cognitivos induzidos por inflamação. A ativação dos receptores CB1 também favorece a redução da resposta astrocítica próxima às placas $A\beta$ e diminui a expressão da citocina pró-inflamatória interferon- γ em astrócitos. Esses achados sustentam o interesse no THC como agente terapêutico adjuvante no manejo da doença de Alzheimer, embora sua aplicação clínica dependa de confirmação em estudos controlados de maior robustez metodológica.

Possíveis benefícios observados

- Distúrbios do sono
- Agitação e sintomas comportamentais
- Distúrbios do humor e sintomas depressivos
- Anorexia e perda de peso
- Redução da polifarmácia
- Possível efeito neuroprotetor
- Possível melhora da função cognitiva e memória

b) CBD

O canabidiol (CBD) é um dos fitocanabinoides mais conhecidos e estudados para o tratamento da doença de Alzheimer, destacando-se por sua baixa toxicidade, ausência de efeitos psicoativos significativos e perfil de segurança favorável.

Mecanismo de ação

O CBD exerce seus efeitos por meio de diversos alvos moleculares. Diferentemente do THC, o canabidiol não atua primariamente através dos receptores CB1 e CB2, mas exerce seus efeitos através de múltiplas vias moleculares, incluindo modulação de canais iônicos, receptores serotoninérgicos e sistemas antioxidantes endógenos.

Estudos pré-clínicos indicam que o canabidiol (CBD) pode modular processos centrais envolvidos na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, especialmente aqueles relacionados à neuroinflamação e ao estresse oxidativo. Há evidências de que o CBD seja capaz de atenuar a gliose reativa e reduzir respostas neuroinflamatórias exacerbadas, o que pode contribuir para a formação de novos neurônios. Esses efeitos parecem estar associados à capacidade do CBD de modular a ativação microglial e reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que pode resultar em menor agressão neuronal secundária.

No contexto da patologia amiloide, o CBD demonstrou potencial para reduzir os níveis insolúveis de A β 40 de maneira região-específica, além de proteger contra neurotoxicidade associada à presença de beta-amiloide e à ativação microglial. Alguns estudos sugerem que esse efeito pode envolver a indução da ubiquitinação da proteína precursora amiloide (APP), favorecendo sua degradação pela via proteossomal.

Estudos clínicos e observacionais recentes sugerem que o canabidiol (CBD), especialmente em formulações com baixo teor de THC, pode exercer efeito modulador sobre sintomas neuropsiquiátricos associados à Doença de Alzheimer, como agitação, distúrbios do sono e ansiedade. O CBD pode reduzir a severidade da agitação comportamental, aliviar sintomas ansiosos e melhorar padrões de sono, incluindo aumento da duração do sono profundo e redução de despertares noturnos.

Ensaio clínicos em andamento, como o LiBBY nos EUA, avaliam o uso de combinações de CBD e THC em pacientes com demência avançada para manejo de agitação refratária, com boa tolerabilidade e potencial clínico promissor.

Revisões sistemáticas indicam resultados preliminares favoráveis, especialmente em estágios moderados a avançados da doença, com relatos de diminuição da agressividade verbal e comportamental, melhora da qualidade do sono e redução do estresse do cuidador.

Embora os mecanismos moleculares exatos ainda não estejam completamente elucidados, o CBD possui possíveis efeitos antioxidantes, anti-inflamatórias e regulatórias da homeostase sináptica, além de ação em efeitos adicionais da doença. Esse conjunto de propriedades torna o canabidiol uma alternativa terapêutica promissora.

Possíveis benefícios observados

- Agitação refratária
- Distúrbios do sono e alterações do ritmo circadiano
- Redução da neuroinflamação
- Melhora da função cognitiva e memória
- Efeitos anti-inflamatórios
- Redução da polifarmácia
- Possível efeito de neuroproteção
- Prevenção da progressão da doença

c) CBG

O canabigerol (CBG) é um canabinoide não psicoativo com uso promissor para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos devido suas propriedades neuroprotetoras únicas e perfil de segurança favorável.

Mecanismo de ação

O CBG atua como precursor biossintético de outros canabinoides principais, como THC e CBD, e pode exercer efeitos terapêuticos por meio da interação com o sistema endocanabinoide e outras vias de sinalização, como canais TRP e $\alpha 2$ -adrenoceptores. Essa diversidade de alvos moleculares sugere que o CBG seja capaz de modular múltiplos processos fisiopatológicos de forma simultânea.

Estudos recentes indicam que o CBG apresenta potencial para reduzir a neuroinflamação associada a condições neurodegenerativas. Essa ação parece envolver a modulação da ativação microglial, com possível redução na produção de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico, elementos implicados na progressão da neurodegeneração.

Além disso, o canabigerol tem demonstrado propriedades antioxidantes em modelos experimentais, com redução de marcadores de estresse oxidativo em regiões cerebrais como o hipotálamo, potencialmente relevantes para a preservação da função cognitiva. Há também evidências de que o CBG possa atenuar a toxicidade induzida pela proteína β -amiloide em modelos celulares, contribuindo para a manutenção da morfologia celular e da viabilidade neuronal. Essa possível neuroproteção frente à toxicidade amiloide é considerada relevante, dado que a deposição de A β é um evento patológico central na Doença de Alzheimer.

Adicionalmente, o CBG tem sido associado à melhora de parâmetros motores e à normalização parcial da expressão de genes envolvidos em vias neurodegenerativas, conforme observado em modelos pré-clínicos. O canabigerol demonstrou capacidade de reverter déficits cognitivos induzidos, sugerindo potencial terapêutico tanto em contextos preventivos quanto em fases estabelecidas da doença. Associado a isso, a combinação entre CBG e CBD apresentaram efeitos sinérgicos, ampliando a resposta neuroprotetora e abrindo perspectivas para formulações combinadas com atuação multimodal.

Possíveis benefícios observados

- Possível redução da neuroinflamação
- Melhora da função cognitiva e memória
- Potencial atividade antioxidante
- Modulação microglial
- Potencial preservação neuronal
- Influência na progressão da doença

d) CBN

O canabinol (CBN) é um canabinoide derivado da degradação oxidativa do THC que tem demonstrado propriedades neuroprotetoras excepcionais contra o envelhecimento cerebral e neurodegeneração, emergindo como um candidato terapêutico promissor para a doença de Alzheimer.

Mecanismo de ação

Estudos de 2024 conduzidos pelo Salk Institute indicam que o canabinol (CBN) pode oferecer proteção neuronal por meio da preservação da função mitocondrial e sináptica em contextos de envelhecimento cerebral. Dados sugerem que o CBN atua na redução do estresse oxidativo e na prevenção da morte celular programada, regulando proteínas envolvidas no transporte vesicular e na neurotransmissão, mecanismos comprometidos na Doença de Alzheimer.

Esses efeitos foram posteriormente observados em modelos animais de envelhecimento acelerado, nos quais o CBN foi associado à melhora da memória, da aprendizagem espacial e do desempenho metabólico. Os achados também sugerem preservação de proteínas sinápticas essenciais e manutenção da integridade das redes neurais, reforçando o potencial do CBN como modulador de vias fisiopatológicas centrais no declínio cognitivo associado à neurodegeneração.

Possíveis benefícios observados

- Melhora da memória e da aprendizagem
- Possível preservação da função sináptica
- Potencial redução do estresse oxidativo
- Possível prevenção da morte celular neuronal

e) Farmacologia geral dos compostos

Vias de administração

Óleo (Sublingual):

A administração sublingual de óleos de canabinoides permite que os compostos sejam absorvidos diretamente na corrente sanguínea através da mucosa oral, evitando o metabolismo de primeira passagem hepática. Essa via oferece uma biodisponibilidade superior comparada à via oral e um início de ação mais rápido.

Cápsula Oral:

A administração oral dos compostos é consideravelmente afetada pelo metabolismo hepático de primeira passagem, o que impacta sua biodisponibilidade. Devido à natureza altamente lipofílica do CBD, a absorção gastrointestinal é variável. A biodisponibilidade é aumentada quando a substância é administrada em formulações lipídicas e, especialmente, quando administrada após a alimentação. Isso ocorre porque o CBD se dissolve mais facilmente na fração gordurosa da dieta, aumentando sua solubilidade e favorecendo a absorção. Essa via de administração apresenta início de ação mais lento quando comparada a outras formas de administração, porém a duração dos efeitos tende a ser mais prolongada.

Via tópica e transdérmica:

A aplicação tópica permite ação localizada dos canabinoides sobre músculos, articulações ou pele, sem absorção significativa para a corrente sanguínea. Já os sistemas transdérmicos, como adesivos ou géis com tecnologia de liberação controlada, visam atravessar a barreira cutânea e atingir a circulação sistêmica de forma contínua. Essa via evita o metabolismo hepático de primeira passagem, oferece liberação prolongada e pode ser útil em casos que demandam níveis plasmáticos constantes.

Inalação:

A inalação por vaporização permite a absorção rápida dos canabinoides pelos alvéolos pulmonares, com início de ação em poucos minutos. Essa via proporciona alta biodisponibilidade e é útil em situações que exigem alívio imediato dos sintomas. No entanto, a duração do efeito é mais curta e a precisão da dosagem pode ser variável. Além disso, a inalação não é recomendada para pacientes com doenças respiratórias.

Comestíveis:

Balas e Edibles contendo canabinoides seguem o mesmo perfil farmacocinético da administração oral. Apresentam início de ação lento, geralmente entre 1 e 2 horas, com efeitos prolongados. A absorção é influenciada pelo metabolismo hepático de primeira passagem e pela presença de lipídios na dieta, o que pode gerar variação na biodisponibilidade entre indivíduos.

Spray bucal:

A via de administração por spray bucal permite a absorção dos canabinoides pela mucosa oral, oferecendo início de ação mais rápido do que a via oral e evitando parcialmente o metabolismo de primeira passagem hepática. Essa forma facilita o ajuste da dose, é prática para uso contínuo e indicada especialmente para pacientes com dificuldade de deglutição. O spray pode ser útil no manejo de sintomas como dor, ansiedade ou distúrbios do sono, com boa tolerabilidade e controle individualizado.

Via Retal:

A via retal pode ser uma alternativa útil para pacientes com limitações na via oral ou em situações específicas, como náuseas intensas. Os supositórios podem evitar parcialmente o metabolismo hepático de primeira passagem, aumentando a biodisponibilidade em comparação com a via oral. A absorção é variável e depende do local de inserção e da formulação utilizada, mas a ação pode ser mais estável em casos selecionados.

Via de Administração	Início de Ação	Biodisponibilidade	Características Clínicas
Óleo (Sublingual)	Rápido (15–45 min)	Moderada a alta (evita 1ª passagem hepática)	Absorção direta pela mucosa oral. Início rápido e maior controle de dose.
Cápsula Oral	Lento (1–2 h)	Baixa a moderada (afetada por alimentação)	Efeito prolongado. Absorção variável; melhora com formulações lipídicas e refeição gordurosa.
Via Tópica	Local (30–60 min)	Mínima (efeito localizado)	Atua diretamente na região aplicada. Útil em condições musculoesqueléticas ou dermatológicas.
Via Transdérmica	Lento, sustentado	Moderada (sistêmica, sem 1ª passagem)	Liberação contínua. Útil para manutenção de níveis plasmáticos constantes.
Inalação (Vaporização)	Muito rápido (2–10 min)	Alta (absorção pulmonar)	Alívio imediato. Duração curta. Precaução em pacientes com doença respiratória.
Comestíveis	Lento (1–2 h)	Baixa a moderada (variação individual)	Absorção semelhante à via oral. Efeitos prolongados. Difícil ajuste de dose.
Spray Bucal	Rápido (15–45 min)	Moderada a alta (evita 1ª passagem hepática)	Absorção pela mucosa oral. Fácil aplicação, início rápido e boa titulação da dose.
Supositório	Variável (20–60 min)	Moderada (parcialmente evita 1ª passagem)	Alternativa útil em náuseas, disfagia ou limitações gastrointestinais.

Distribuição

Após a absorção e o ingresso na circulação sistêmica, os canabinoides têm ampla distribuição pelo organismo. Sua natureza altamente lipofílica permite sua alta afinidade pelos tecidos lipídicos. Essa propriedade facilita a travessia da barreira hematoencefálica para alcançar o sistema nervoso central, onde exercem seus efeitos primários.

Associado a isso, a elevada afinidade dos canabinoides por tecidos adiposos resulta em acúmulo considerável nesses compartimentos. Essa característica pode levar a uma liberação sustentada e prolongada dos compostos de volta à corrente sanguínea. Consequentemente, indivíduos com maior percentual de gordura corporal podem apresentar uma duração prolongada dos efeitos dos canabinoides, devido ao maior volume de armazenamento e liberação gradual.

Metabolismo

O metabolismo dos canabinoides ocorre predominantemente no fígado, principalmente através do sistema enzimático do Citocromo P450 (CYP450). A capacidade dos canabinoides de influenciar a atividade das enzimas CYP e UGTs deve ser cuidadosamente considerada. Essa característica levanta a possibilidade de interações medicamentosas com outros fármacos que o paciente possa estar utilizando. Embora o fígado seja a principal via de biotransformação, uma parcela menor do metabolismo pode ocorrer em outros tecidos, como rins, trato gastrointestinal e pulmões.

Meia-vida e eliminação

A meia-vida de eliminação varia entre os diferentes canabinoides e é influenciada por fatores como a dose, a frequência de uso (agudo ou crônico), a via de administração e as características individuais do paciente (como percentual de gordura corporal e função hepática). Estudos indicam que nessa via os efeitos podem ter duração aproximada entre 8 e 12 horas, com início de ação mais lento, porém com resposta terapêutica prolongada.

A eliminação dos canabinoides e de seus metabólitos é um processo prolongado devido à sua alta lipofilicidade e ao acúmulo em tecidos adiposos. Para a maioria dos canabinoides, a excreção ocorre principalmente via fezes (biliar) e urina (renal). A excreção biliar é uma via majoritária. A circulação entero-hepática, onde os metabólitos são excretados na bile para o intestino, reabsorvidos e retornam ao fígado, contribui para a prolongação da eliminação sistêmica. A eliminação do CBD e seus metabólitos também apresenta excreção principalmente renal.

É importante que devido à lenta liberação dos tecidos adiposos, metabólitos de canabinoides podem ser detectados na urina e nas fezes por semanas após a última dose, mesmo que as concentrações circulantes não sejam mais suficientes para produzir efeitos farmacológicos ou psicoativos.

Interações medicamentosas

Os canabinoides são metabolizados por enzimas do citocromo P450 (CYP450) e UGTs, podendo interferir na ação de diversos medicamentos ao inibir ou induzir essas vias. Interações mais relevantes ocorrem com antidepressivos (como fluoxetina, sertralina e venlafaxina), antiepilépticos (como clobazam, gabapentina e ácido valpróico) e depressores do sistema nervoso central, como benzodiazepínicos, opioides e álcool. Há também interações com anticoagulantes, especialmente a varfarina, que pode ter seu efeito potencializado, exigindo monitoramento rigoroso. Medicamentos cardiovasculares, como anti-hipertensivos, também podem ser afetados pelos efeitos do THC e por mecanismos enzimáticos.

Efeitos adversos

Os canabinoides apresentam perfis de efeitos adversos distintos, que variam conforme o composto utilizado, a dose administrada e as características individuais do paciente. O tetrahydrocannabinol (THC), principal componente psicoativo da planta, está associado a efeitos colaterais como alterações cognitivas, ansiedade, boca seca, hiperemia conjuntival, taquicardia e, em doses mais elevadas, episódios de paranoia, disforia ou comprometimento da memória de curto prazo. Seu potencial psicoativo exige precaução, especialmente em populações vulneráveis, como idosos ou indivíduos com histórico de transtornos psiquiátricos.

O canabidiol (CBD), por outro lado, possui um perfil de segurança mais favorável. Embora geralmente bem tolerado, pode causar efeitos leves e transitórios, como fadiga, sonolência, diarreia ou alterações no apetite, especialmente em doses elevadas ou em combinação com outros fármacos. Não possui atividade psicoativa e apresenta baixo risco de toxicidade, mesmo com uso prolongado.

Compostos menos estudados, como o canabinol (CBN) e o canabigerol (CBG), também demonstram boa tolerabilidade em estudos preliminares. O CBN pode promover sedação significativa, o que pode ser benéfico em contextos específicos, mas também pode gerar sonolência diurna indesejada. O CBG, embora promissor em modelos pré-clínicos, ainda carece de dados robustos em humanos, mas até o momento não tem sido associado a efeitos adversos importantes.

Monitoramento terapêutico

Com o crescimento do uso terapêutico de canabinoides, torna-se essencial o monitoramento clínico e laboratorial para garantir segurança e eficácia. Embora ainda não existam protocolos padronizados, exames laboratoriais podem auxiliar na titulação da dose, na escolha da formulação e na detecção precoce de efeitos adversos ou interações medicamentosas. Avaliações hepáticas e renais são recomendadas devido à metabolização hepática e eliminação renal e biliar dos compostos, especialmente em pacientes com comorbidades ou uso concomitante de múltiplos fármacos. O hemograma pode ser útil para acompanhar o estado geral de saúde, e a dosagem plasmática de medicamentos como anticoagulantes, anticonvulsivantes ou antidepressivos pode ser necessária para evitar alterações terapêuticas indesejadas. No acompanhamento clínico, é fundamental avaliar sintomas psiquiátricos, cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinais, além de efeitos como boca seca e hiperemia conjuntival. A avaliação prévia do perfil do paciente e o seguimento contínuo são medidas essenciais para uma abordagem individualizada e segura.

3

Condutas terapêuticas

Considerando os múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Alzheimer e a complexidade clínica que se manifesta em domínios cognitivos, comportamentais e funcionais, os canabinoides têm sido estudados como uma estratégia terapêutica complementar com ação multimodal. Diante do exposto, evidências sugerem que compostos como o CBD, CBN e CBG podem modular vias neurodegenerativas de forma convergente, com potencial para atuar sobre sintomas neuropsiquiátricos, agitação, distúrbios do sono e declínio funcional. No entanto, a aplicação clínica deve ser fundamentada em critérios rigorosos de elegibilidade, segurança e monitoramento.

A seleção da formulação, o planejamento da dose inicial e a estratégia de titulação devem ser orientados por critérios clínicos objetivos, com base no perfil sintomatológico do paciente. A condução terapêutica requer uma análise integrada que considere comorbidades, uso concomitante de medicamentos, estágio da doença e características individuais, garantindo segurança e adequação da intervenção.

a) Avaliação inicial

Objetivo: garantir segurança no início da terapia e selecionar adequadamente o perfil do paciente.

- Anamnese médica detalhada (histórico neurológico, psiquiátrico, cardiovascular)
- Avaliação dos medicamentos em uso e risco de interações
- Aplicação de escalas clínicas padronizadas:
 - **NPI-Q** (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire) para sintomas neuropsiquiátricos
 - **CMAI** (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) para agitação e comportamento desafiador
 - **MMSE** ou **MoCA** para função cognitiva e evolução da demência

b) Definição dos objetivos terapêuticos

- Manejo de sintomas comportamentais e psicológicos da demência (agitação, agressividade, insônia, ansiedade)
- Redução da sobrecarga do cuidador e melhora da qualidade de vida do paciente
- Possível contribuição para neuroproteção e desaceleração de processos degenerativos (efeito ainda investigacional)

c) Monitoramento

- Avaliações clínicas frequentes nas primeiras semanas, com reavaliação mensal durante os três primeiros meses
- Reaplicação das escalas utilizadas na linha de base para mensurar resposta terapêutica
- Monitoramento ativo de:
 - Efeitos adversos como sedação excessiva, confusão mental, instabilidade postural
 - Interações medicamentosas (com anticoagulantes, psicotrópicos, etc.)
 - Parâmetros laboratoriais conforme necessidade (ex.: função hepática, eletrólitos)

d) Contraindicações e precauções

A prescrição de canabinoides deve ser evitada ou usada com extrema cautela em pacientes com:

- Histórico de transtornos psicóticos e esquizofrenia
- Comprometimento cognitivo grave com flutuação de consciência
- Instabilidade cardiovascular não controlada
- Em pacientes idosos e frágeis, recomenda-se iniciar com doses baixas, titulação lenta e acompanhamento clínico próximo, visando garantir tolerabilidade e segurança.

Um ensaio clínico randomizado conduzido por Hermush et al. (2022), investigou os possíveis efeitos terapêuticos de um óleo rico em cannabidiol (CBD) em pacientes com demência acompanhada de distúrbios comportamentais. O estudo incluiu 60 participantes, divididos aleatoriamente em dois grupos, e utilizou um extrato padronizado contendo 30% de CBD e 1% de THC, administrado três vezes ao dia por um período de 16 semanas. A avaliação primária foi baseada na redução de pelo menos 4 pontos no inventário de agitação de Cohen-Mansfield (CMAI). Os achados indicaram uma resposta clínica superior no grupo que recebeu o canabinoide: 60% dos pacientes desse grupo apresentaram a redução esperada nos escores de agitação, comparado a apenas 30% no grupo placebo, com diferença estatisticamente significativa. Quando adotado um critério mais rigoroso (redução ≥ 8 pontos), 50% dos participantes do grupo investigacional também alcançou esse desfecho, contrastando com 15% no grupo controle, novamente com significância estatística. Além disso, análises longitudinais demonstraram que a melhora no grupo que recebeu o óleo foi progressiva e estatisticamente consistente nas semanas finais do protocolo, sem aumento da incidência de eventos adversos em comparação ao grupo controle. O perfil de segurança observado foi considerado favorável, sustentando a possibilidade de uso clínico da formulação investigada em contextos de agitação e distúrbios comportamentais associados à demência.

Complementando essas evidências, o estudo observacional retrospectivo conduzido por Palmieri e Vadalà (2023) investigou os efeitos do extrato de cannabis oral THC:CBD em 30 pacientes com doença de Alzheimer apresentando sintomas principais como agitação e perda de peso durante 12 semanas de tratamento. O protocolo utilizou extrato de cannabis 22% THC, 0,5% CBD administrado duas vezes ao dia, com avaliação através de questionários NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire), CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) e MMSE (Mini-Mental State Examination) aplicados no baseline e após 12 semanas. Os resultados demonstraram redução significativa no NPI-Q para agitação, apatia, irritabilidade, distúrbios do sono e distúrbios alimentares. Já no questionário CMAI, os níveis de comportamentos fisicamente e verbalmente agressivos foram menores em todos os pacientes. O questionário MMSE confirmou diminuição significativa no comprometimento cognitivo em 45% dos pacientes.

O estudo realizado por Pautex et al. (2022) forneceu evidências adicionais ao investigar a segurança e viabilidade da administração de tratamento THC/CBD em 19 pacientes com demência severa, vivendo em instituição de longa permanência durante período de até 13 meses.

Os pacientes receberam em média 12,4 mg THC/24,8 mg CBD por dia (proporção 1:2) como medicação adicional a uma população polimedicada, com coleta de dados durante 2 anos incluindo avaliação farmacocinética através de medição de níveis plasmáticos e análise da atividade enzimática. Os resultados demonstraram ausência de problemas relacionados ao tratamento e reações adversas limitadas. Os scores clínicos mostraram melhoria acentuada que se manteve estável ao longo do tempo. A avaliação farmacocinética mostrou redução leve esperada na atividade enzimática de CYP1A2 e CYP2C19, sem interações medicamentosas clinicamente significativas.

Uma revisão sistemática conduzida por Charernboon et al. (2021) analisou ensaios clínicos randomizados controlados sobre a eficácia de canabinoides no tratamento de demência, confirmando que evidências preliminares sugerem benefícios terapêuticos dos canabinoides para sintomas neuropsiquiátricos em demência. Os autores identificaram que estudos com formulações de cannabis natural demonstraram perfis de segurança favoráveis e eficácia clínica promissora.

Os estudos clínicos envolvendo canabinoides na Doença de Alzheimer ainda apresentam limitações metodológicas importantes, incluindo tamanhos amostrais reduzidos, heterogeneidade nos protocolos de intervenção e ausência de padronização nos desfechos avaliados, o que restringe a generalização dos achados. Apesar disso, o conjunto crescente de evidências sugere que canabinoides naturais representam uma alternativa terapêutica promissora para sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos em Alzheimer, com potencial para redução da polifarmácia e melhoria da qualidade de vida tanto de pacientes quanto de cuidadores, necessitando confirmação através de ensaios randomizados controlados de maior escala e duração.

5

Aspectos éticos e legais



Nos últimos anos, o Brasil avançou significativamente na regulamentação do uso terapêutico dos canabinoides. Atualmente, o país possui dois marcos regulatórios principais que orientam o acesso, a prescrição e a comercialização de produtos à base de canabinoides: RDC nº 660/2022 e RDC nº 327/2019, ambas publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

RDC nº 660/2022

Data: 30 de março de 2022

Substituiu: RDC 335/2020

Objetivo: Tornar permanente e mais ágil o processo de importação excepcional de produtos derivados de cannabis por pessoa física, com prescrição médica.

Principais pontos: Dispensa de renovação da autorização a cada nova compra (apenas cadastro inicial). Cadastro realizado diretamente no sistema da ANVISA. Prescrição pode incluir produtos com CBD, THC, CBN, CBG etc., desde que seja para uso pessoal e justificado clinicamente.

RDC nº 327/2019

Publicada em: 9 de dezembro de 2019

Objetivo: Regular a fabricação, importação e comercialização de produtos de cannabis em farmácias, com retenção de receita. Diferente da RDC 660 (que trata de uso pessoal via importação), esta regula produtos com registro na ANVISA, que podem ser comercializados em farmácias com controle especial

Requisitos da RDC 327:

O produto deve passar por:

- Controle de qualidade.
- Estabilidade.
- Dados de segurança e eficácia.
- Boas práticas de fabricação (GMP).
- A dispensação é feita somente com receita médica tipo B ou A (dependendo do teor de THC).
- Não é considerado medicamento, mas sim “produto de cannabis”.

Além da ANVISA, o MAPA (Ministério da Agricultura) está desenvolvendo regulamentações para cânhamo industrial (com baixo teor de THC), voltadas à produção têxtil, cosmética e alimentícia. No entanto, ainda não há regulação definitiva para o cultivo nacional de Cannabis *sativa* medicinal, o que restringe a produção ao exterior.

RDC nº 344/1998

Publicada em: 9 de dezembro de 2019

Objetivo: Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Estabelece o regulamento técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial no Brasil. O THC (tetra-hidrocanabinol), principal composto psicoativo da Cannabis sativa, está classificado na Lista F2 – Substâncias Psicotrópicas, o que significa que seu uso, prescrição, fabricação, importação e distribuição estão sujeitos a controle rigoroso por parte da Anvisa, exigindo receituário especial e autorização específica.

Conclusão

O Brasil não permite cultivo individual ou empresarial de cannabis para fins medicinais, mas permite importação e comercialização sob condições estritas. A regulação atual é composta principalmente pelas RDC 660/2022 (importação) e RDC 327/2019 (comercialização dos medicamentos em farmácias e drogarias). A ANVISA atua garantindo acesso com controle sanitário, enquanto o MAPA começa a discutir a cadeia produtiva industrial.

6

Certificações





A **GREENS** valoriza cada etapa do processo, desde o cultivo próprio na Suíça — país reconhecido por sua excelência em saúde, inovação e controle de qualidade — até a formulação final. Nossos produtos seguem rigor técnico e passam por padrões internacionais que garantem segurança, pureza e eficácia.

Contamos com certificações reconhecidas globalmente, que atestam a excelência na produção, o cuidado com o meio ambiente e o compromisso com práticas sustentáveis. Mais do que cumprir normas: entregamos qualidade real, validada por especialistas e instituições de referência.



Certificação GAAC (Good Agricultural and Collection Practices)

A certificação GAAC (Good Agricultural and Collection Practices) estabelece diretrizes rigorosas para o cultivo, manejo e coleta de plantas com finalidade medicinal ou fitoterápica. Seu principal objetivo é assegurar a qualidade, a segurança e a rastreabilidade dos insumos vegetais, por meio de práticas agrícolas sustentáveis, controle de contaminações, manejo responsável e documentação completa.



FDA (Food and Drug Administration)

O certificado do FDA é um reconhecimento de qualidade, segurança e conformidade legal. Ele permite que produtos sejam comercializados nos Estados Unidos e serve como referência mundial para validação regulatória, sendo um diferencial estratégico para empresas que atuam nos setores de saúde, alimentos e cosméticos.



Certificação GMP-EU (Good Manufacturing Practices – União Europeia)

A certificação GMP-EU (Good Manufacturing Practices da União Europeia) — é referência global em boas práticas de fabricação para medicamentos, essa certificação representa uma das normas mais exigentes e respeitadas no mundo no que diz respeito à qualidade, segurança e consistência na fabricação de medicamentos. Estar em conformidade com a GMP-EU - significa que o laboratório segue protocolos rigorosos em todas as etapas do processo: da recepção da matéria-prima à produção, embalagem, armazenamento e controle de qualidade final. Cada lote é rastreável, validado e documentado, o que assegura transparência, padronização e eficácia clínica.



Bio Suisse Organic

O certificado Bio Suisse Organic é um dos selos de qualidade orgânica mais prestigiados do mundo. Emitido pela organização suíça Bio Suisse, essa certificação atesta a conformidade com padrões superiores de sustentabilidade ambiental, responsabilidade social e integridade econômica.



Swiss Made

Reconhecido globalmente como sinônimo de excelência, o selo Swiss Made é regulamentado por legislações específicas do governo suíço e é amplamente utilizado por empresas que desejam destacar sua produção com alto nível técnico e reputação internacional.

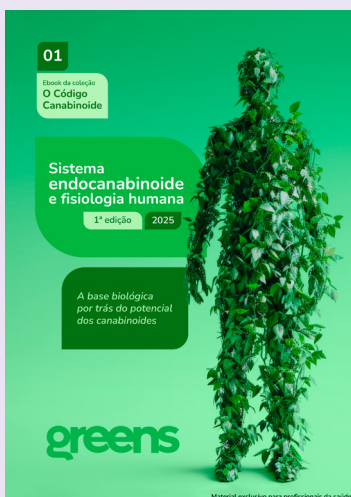
Prescrever medicamentos produzidos segundo padrões internacionais de qualidade é oferecer ao paciente mais segurança terapêutica, eficácia clínica comprovada e respaldo legal. Trata-se de uma escolha ética, responsável e alinhada com as melhores práticas da medicina contemporânea.

Prescrever medicamentos produzidos segundo padrões internacionais de qualidade é oferecer ao paciente mais segurança terapêutica, eficácia clínica comprovada e respaldo legal. Trata-se de uma escolha ética, responsável e alinhada com as melhores práticas da medicina contemporânea.



Conheça a nossa coleção

O Código Canabinoide



Sistema endocanabinoide e fisiologia humana

A base biológica por trás do potencial dos canabinoides



Dor Crônica

Experiência real e ciência atual no uso médico dos canabinoides



O universo canabinoide

Uma leitura integrada de seus principais compostos



Ficha técnica

Título da obra:

Sistema endocanabinoide e fisiologia humana

Autores:



Dr. Sidarta Zuanon Dias

Diretor Médico Neurologista
CRM 88877/SP

Revisão Técnica:



Rafael B. Barbosa

Diretor Farmacêutico
CRF/SP: 82.727



Giovanna C. O. Ferreira

Graduanda em Medicina
Revisão técnica e textual

Diagramação e design gráfico:



Aline N. Watanabe

Designer/Diagramadora

Produção e publicação:

GREENS Pharmaceutical Corp

www.greens-corp.com

Direitos autorais:

© 2025 GREENS. Pharmaceutical Corp. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução parcial do conteúdo, desde que citada a fonte e sem fins comerciais.

Para uso educacional, solicite autorização através do contato oficial.



Referências bibliográficas

1. BEAM, C. R. et al. Differences Between Women and Men in Incidence Rates of Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 64, n. 4, p. 1077–1083, 2018.
2. DE STROOPER, B.; KARRAN, E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*, v. 164, n. 4, p. 603–615, 2016.
3. FERRETTI, M. T. et al. Sex differences in Alzheimer disease — the gateway to precision medicine. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 8, p. 457–469, 2018.
4. HAASS, C.; SELKOE, D. J. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 8, n. 2, p. 101–112, 2007.
5. HENEGA, M. T. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, v. 14, n. 4, p. 388–405, 2015.
6. JACK, C. R. Jr. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 14, n. 4, p. 535–562, 2018.
7. PALOP, J. J.; MUCKE, L. Amyloid- β -induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nature Neuroscience*, v. 13, n. 7, p. 812–818, 2010.
8. SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, v. 8, n. 6, p. 595–608, 2016.
9. SHANKAR, G. M. et al. Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature Medicine*, v. 14, n. 8, p. 837–842, 2008.
10. SULTANA, R.; PERLUIGI, M.; BUTTERFIELD, D. A. Oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment and animal models of AD: role of A β in pathogenesis. *Acta Neuropathologica*, v. 118, n. 1, p. 131–150, 2009.
11. WANG, Y.; MANDELKOW, E. Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 17, n. 1, p. 5–21, 2016.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dementia. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 4 ago. 2025.
13. PALMIERI, B. et al. Medical cannabis for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: A review. *Clinical Therapeutics*, [S. l.], v. 45, n. 4, p. e47–e65, 2023. DOI: 10.1016/j.clinthera.2023.03.011.
14. LIBBY STUDY. Cannabinoid therapy for the treatment of agitation in Alzheimer's Disease: A multi-center randomized clinical trial. Disponível em: <https://libbystudy.org>. Acesso em: 5 ago. 2025.
15. FERNANDES, T. et al. Perspectivas do uso terapêutico do canabidiol na Doença de Alzheimer. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, São Paulo, v. 44, e20200396, 2022. DOI: 10.47626/2237-6089-2020-0396.
16. ALSHERBINY, M. A.; LI, C. G. Medicinal cannabis—potential drug interactions. *Medicines*, v. 6, n. 1, p. 3, 2018. DOI: 10.3390/medicines6010003. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6320/6/1/3>. Acesso em: 5 ago. 2025.
17. ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. World Alzheimer Report 2021: Journey through the



Referências bibliográficas

- diagnosis of dementia. London: Alzheimer's Disease International, 2021. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>. Acesso em: 5 ago. 2025.
18. ALZHEIMER'S SOCIETY. Cannabis, CBD oil and dementia. Alzheimer's Society UK, 2024. Disponível em: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/treatments/alternative-therapies-dementia/cannabis-cbd-oil-and-dementia>. Acesso em: 5 ago. 2025.
19. ASO, E.; FERRER, I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Frontiers in Pharmacology*, v. 5, p. 37, 2014. DOI: 10.3389/fphar.2014.00037. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2014.00037/full>. Acesso em: 5 ago. 2025.
20. BAHJI, A. et al. Cannabinoids for the neuropsychiatric symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, v. 65, n. 6, p. 365-376, 2020. DOI: 10.1177/0706743719892717. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743719892717>. Acesso em: 5 ago. 2025.
21. BROERS, B. et al. Cannabinoids in palliative care: a systematic review of current evidence. *European Journal of Internal Medicine*, v. 64, p. 1-11, 2019. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.04.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620519301341>. Acesso em: 5 ago. 2025.
22. CAO, C. et al. The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 42, n. 3, p. 973-984, 2014. DOI: 10.3233/JAD-140093. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3233/JAD-140093>. Acesso em: 5 ago. 2025.
23. CHARERNBOON, T.; LERTHATTASILP, T.; AREEMIT, S. Effectiveness of cannabinoids for treatment of dementia: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Gerontologist*, v. 44, n. 1, p. 1-14, 2021. DOI: 10.1080/07317115.2020.1742832. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07317115.2020.1742832>. Acesso em: 5 ago. 2025.
24. CLINICALTRIALS.GOV. Alzheimer's Disease and Cannabis Clinical Trial (DAZACANN). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT07091747. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07091747>. Acesso em: 5 ago. 2025.
25. CLINICALTRIALS.GOV. Effects of THC-Free CBD Oil on Agitation in Patients with Dementia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04436081. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04436081>. Acesso em: 5 ago. 2025.
26. CLINICALTRIALS.GOV. Use of a Cannabinoids as a Treatment Strategy for Alzheimer's Disease. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06570928. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570928>. Acesso em: 5 ago. 2025.
27. COSTA, A. C. et al. Cannabinoids in late life Parkinson's disease and dementia: Biological pathways and clinical challenges. *Brain Sciences*, v. 12, n. 12, p. 1596, 2022. DOI: 10.3390/brainsci12121596. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/12/12/1596>. Acesso em: 5 ago. 2025.
28. DAALI, Y. et al. Pharmacokinetic evaluation of cannabinoids in elderly patients with dementia.



Referências bibliográficas

- Clinical Pharmacology and Therapeutics, v. 108, n. 4, p. 789-798, 2020. DOI: 10.1002/cpt.1234. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.117>. Acesso em: 5 ago. 2025.
29. FRONTIERS IN NEUROSCIENCE. Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 16, p. 962922, 1 set. 2022. DOI: 10.3389/fnins.2022.962922. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2022.962922/full>. Acesso em: 5 ago. 2025.
30. GARCÍA-ARENCIBIA, M. et al. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Research*, v. 1134, n. 1, p. 162-170, 2007. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.11.063. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899306033597>. Acesso em: 5 ago. 2025.
31. HERMUSH, V. et al. Effects of rich cannabidiol oil on behavioral disturbances in patients with dementia: A placebo controlled randomized clinical trial. *Frontiers in Medicine*, v. 9, p. 951889, 6 set. 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.951889. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.951889/full>. Acesso em: 5 ago. 2025.
32. HILLEN, J. B. et al. Narrative review: cannabinoids in palliative care. *Annals of Palliative Medicine*, v. 8, n. 4, p. 459-465, 2019. DOI: 10.21037/apm.2019.07.04. Disponível em: <https://apm.amegroups.com/article/view/26942/html>. Acesso em: 5 ago. 2025.
33. KARL, T. et al. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, v. 16, n. 4, p. 407-420, 2012. DOI: 10.1517/14728222.2012.670584. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14728222.2012.670584>. Acesso em: 5 ago. 2025.
34. KIM, S. H. et al. A review on studies of marijuana for Alzheimer's disease—focusing on CBD, THC. *Journal of Cannabis Research*, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2019. DOI: 10.1186/s42238-019-0008-2. PMCID: PMC6970569. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6970569/>. Acesso em: 5 ago. 2025.
35. LIU, C. S. et al. Cannabinoids for the treatment of agitation and aggression in Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, v. 29, n. 8, p. 615-623, 2015. DOI: 10.1007/s40263-015-0270-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-015-0270-y>. Acesso em: 5 ago. 2025.
36. MAROON, J.; BOST, J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surgical Neurology International*, v. 9, p. 91, 2018. DOI: 10.4103/sni.sni_45_18. PMCID: PMC5938896. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5938896/>. Acesso em: 5 ago. 2025.
37. MARTÍN-MORENO, A. M. et al. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers β -amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *Journal of Neuroinflammation*, v. 8, n. 1, p. 8, 2011. DOI: 10.1186/1742-2094-8-8. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-8-8>. Acesso em: 5 ago. 2025.
38. MCMANUS, K. et al. Caring for Behavioral Symptoms of Dementia (CBD): A New Investigation into



Referências bibliográficas

- Cannabidiol for the Treatment of Anxiety and Agitation in Alzheimer's Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 29, n. 4, p. S133-S134, 2021. DOI: 10.1016/j.jagp.2021.01.132. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748121001330>. Acesso em: 5 ago. 2025.
39. MOOKO, T. et al. Cannabis sativa L. Flower and bud extracts inhibited in vitro cholinesterases and β -secretase enzymes activities: Possible mechanisms of cannabis use in alzheimer disease management. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, v. 22, n. 4, p. 432-445, 2022. DOI: 10.2174/1871530321666210222124349. Disponível em: <https://www.benthamdirect.com/content/journals/emiddt/10.2174/1871530321666210222124349>. Acesso em: 5 ago. 2025.
40. NAVARRO, C. E.; PÉREZ, J. C. Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease with a Cannabis-Based Magistral Formulation: An Open-Label Prospective Cohort Study. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, v. 7, n. 1, p. 160-170, 12 set. 2024. DOI: 10.1159/000541364. PMID: 39474242; PMCID: PMC11521541. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11521541/>. Acesso em: 5 ago. 2025.
41. PALMIERI, B.; VADALÀ, M. Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss. *La Clinica Terapeutica*, v. 174, n. 1, p. 21-28, 18 jan. 2023. DOI: 10.7417/CT.2023.2497. Disponível em: <http://www.clinicaterapeutica.it/ojs/index.php/1/article/view/621>. Acesso em: 5 ago. 2025.
42. PATIL, N. et al. Investigation of Cannabis sativa Phytochemicals as Anti-Alzheimer's Agents: An In Silico Study. *Plants*, v. 12, n. 3, p. 510, 22 jan. 2023. DOI: 10.3390/plants12030510. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2223-7747/12/3/510>. Acesso em: 5 ago. 2025.
43. PAUTEX, S. et al. Cannabinoids for behavioral symptoms in severe dementia: Safety and feasibility in a long-term pilot observational study in nineteen patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 14, p. 957665, 29 set. 2022. DOI: 10.3389/fnagi.2022.957665. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.957665/full>. Acesso em: 5 ago. 2025.
44. SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES. Protecting brain cells with cannabitol. Salk News Release, 2025. Disponível em: <https://www.salk.edu/news-release/protecting-brain-cells-with-cannabitol/>. Acesso em: 5 ago. 2025.
45. STOUT, S. M.; CIMINO, N. M. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metabolism Reviews*, v. 46, n. 1, p. 86-95, 2014. DOI: 10.3109/03602532.2013.849268. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03602532.2013.849268>. Acesso em: 5 ago. 2025.
46. WATT, G.; KARL, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, p. 20, 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00020/full>. Acesso em: 5 ago. 2025.



**Acesse o QR Code e tenha acesso aos nossos e-books
com conteúdos exclusivos para prescritores.**

© 2025 GREENS. Pharmaceutical Corp. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução parcial do conteúdo, desde que citada a fonte e sem fins comerciais.

Para uso educacional, solicite autorização através do contato oficial.



medicos@greens-corp.com

Material exclusivo para profissionais prescritores

greens

 @greens.corp

 @greens.corp

 Greens Pharmaceutical Corp

 greens-corp.com

 medicos@greens-corp.com

 +55 (11) 91489-9668

 +55 (11) 99196-5814

medicos@greens-corp.com

Material exclusivo para profissionais prescritores