06

Ebook da coleção
O Código Canabinoide

Medicina **Endocanabinoide** e Doença de **Parkinson**

1ª edição | 2025



Material exclusivo para profissionais prescritores

Sumário

Prefácio 03

1. Aspectos estruturais e funcionais da Doença de Parkinson 04

2. Perspectivas terapêuticas dos canabinoides no Parkinson 09

3. Condutas terapêuticas 17

4. Evidências científicas sobre o uso de canabinoides 18

5. Aspectos éticos e legais 20

6. Certificações 22

Fale Conosco 31

greens

1ª edição - 2025

Prefácio

A Doença de Parkinson representa uma das condições neurodegenerativas mais desafiadoras da medicina, uma vez que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e impacta na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias e cuidadores. A doença de Parkinson representa a segunda condição mais prevalente no mundo, atrás da doença de Alzheimer. Essa patologia tem uma complexidade sintomatológica além dos sintomas motores clássicos, englobando uma ampla gama de manifestações não motoras debilitantes.

Nos últimos anos, o interesse científico e clínico no potencial terapêutico da cannabis medicinal para o tratamento da doença de Parkinson tem crescido significativamente. Este interesse é impulsionado por limitações dos tratamentos convencionais e por evidências sobre os efeitos neuroprotetores e sintomáticos dos canabinoides. O sistema endocanabinoide, com sua presença abundante nos gânglios basais, região cerebral primariamente afetada no Parkinson, oferece um alvo terapêutico promissor para modulação dos sintomas e potencial neuroproteção.

Este manual foi desenvolvido com o objetivo de fornecer um guia completo e baseado em evidências sobre o uso da cannabis medicinal na doença de Parkinson, organizando as informações de acordo com os diferentes estágios da doença.

O conteúdo apresentado baseia-se nas evidências científicas mais atuais disponíveis, incluindo ensaios clínicos controlados, estudos observacionais e revisões sistemáticas. Reconhecemos as limitações das evidências atuais e a necessidade de mais pesquisas, mas acreditamos que as informações disponíveis já permitem uma abordagem responsável e informada do uso de canabinoides nesta população.

Este manual destina-se a profissionais de saúde que buscam compreender melhor as possibilidades terapêuticas da cannabis medicinal no contexto da doença de Parkinson. Esperamos que este material contribua para embasar decisões clínicas precisas e promover a melhoria contínua da qualidade de vida dos pacientes acometidos pela Doença de Parkinson.

Dr. Sidarta Zuanon Dias
Diretor Médico Neurologista

1 Aspectos estruturais e funcionais da Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo progressivo, caracterizado pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e pela presença de agregados intracelulares da proteína α-sinucleína, conhecidos como corpúsculos de Lewy. Essa condição representa a segunda doença neurodegenerativa mais comum mundialmente, afetando aproximadamente 1% da população acima de 60 anos.

A doença de Parkinson afeta aproximadamente 10 milhões de pessoas mundialmente, com uma prevalência que aumenta exponencialmente com a idade. Embora a DP atinja ambos os gêneros, os estudos epidemiológicos demonstram uma maior frequência da doença no sexo masculino. Os fatores levados em consideração que podem contribuir para isso vão desde o estilo de vida, à exposição a fatores ambientais, e até uma possível ação neuroprotetora dos estrogênios.

A neurofisiopatologia do Parkinson envolve a degeneração neuronal e progressiva de neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra (SNpc), com concomitante diminuição do conteúdo de dopamina no estriado e nos núcleos da base, fato que explica as manifestações motoras da patologia. Os núcleos da base atuam como uma alça moduladora que regula a transmissão de informações do córtex cerebral aos neurônios motores da medula espinhal, ajustando e refinando o sinal para realizar movimentos voluntários. As projeções do córtex motor primário, organizadas de forma somatotópica, convergem para o estriado via glutamato. Os neurônios GABAérgicos espinhosos médios do estriado atuam em vias diretas e indiretas. A via direta, monossináptica, inibe o globo pálido interno e a substância negra reticulada, resultando em desinibição do tálamo e aumento da excitabilidade cortical, favorecendo o movimento. Já a via indireta envolve múltiplas sinapses e gera uma ação excitatória sobre o globo pálido interno, promovendo inibição tálamo-cortical, diminuindo ou inibindo o movimento.

A dopamina sintetizada nos neurônios da substância negra compacta (SNpc) modula o fluxo motor sobre essas vias, ativando a via direta por meio de receptores D1 e inibindo a via indireta por meio de receptores D2. Na Doença de Parkinson, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da SNpc compromete esse equilíbrio funcional. A degeneração dopaminérgica produz hipoatividade da via direta e hiperatividade da via indireta, o que leva a um aumento do efluxo inibitório do globo pálido interno e da SNpr sobre o tálamo. Como consequência, há diminuição da estimulação do córtex motor, ocasionando clinicamente bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular e instabilidade postural.

Importante destacar que tais manifestações motoras só se tornam clinicamente evidentes quando já houve a perda de aproximadamente 60% dos neurônios dopaminérgicos da SNpc e a redução de cerca de 80% dos níveis de dopamina no estriado.

Um dos elementos centrais na patogênese da Doença de Parkinson é a formação dos corpos de Lewy, inclusões intracitoplasmáticas compostas predominantemente por agregados anormais de alfa-sinucleína mal conformada. Esses corpos de Lewy não se restringem à substância negra, estendendo-se a diversas regiões do sistema nervoso central e periférico, o que reforça a concepção da doença como uma síndrome neurodegenerativa de caráter multissistêmico. A disseminação da patologia relacionada à alfa-sinucleína segue um padrão topográfico relativamente consistente, iniciando no tronco encefálico inferior e no sistema nervoso entérico, com progressão para estruturas mesencefálicas e, em estágios mais avançados, alcançando regiões corticais. Essa trajetória de propagação patológica está intimamente associada à evolução clínica da doença e à emergência gradual de sintomas motores e não motores.

Embora a Doença de Parkinson seja classicamente reconhecida por seus sintomas motores, há um espectro amplo de manifestações não motoras que refletem o comprometimento neurodegenerativo de múltiplos sistemas neurais. Esses sintomas decorrem da propagação progressiva da patologia associada à deposição de alfa-sinucleína na forma de corpúsculos de Lewy em diversas áreas do cérebro e pela disfunção de neurotransmissores. Como consequência, há comprometimento de múltiplos sistemas neurotransmissores, como noradrenérgico, serotoninérgico, colinérgico e dopaminérgico, o que explica a ocorrência de manifestações clínicas não relacionadas à motricidade.

a) Sintomas motores e não motores

A Doença de Parkinson é caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas, tradicionalmente classificadas em sintomas motores e não motores. Os sintomas motores, considerados os marcos diagnósticos clássicos da doença, incluem tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural.

O tremor de repouso costuma ser a primeira manifestação motora perceptível, com movimentos rítmicos em membros relaxados, com desaparecimento durante a execução voluntária. Em geral, inicia-se de forma unilateral, podendo afetar mãos, pés, mandíbula e, com menor frequência, a cabeça. O tremor típico, conhecido como “contar moedas”, envolve movimentos alternados do polegar contra os demais dedos. Esse tremor resulta da perda dopaminérgica na substância negra, que desregula esses circuitos oscilações anormais em circuitos envolvendo os núcleos da base, especialmente o tálamo, o globo pálido interno e o núcleo subtalâmico. A rigidez muscular é decorrente do aumento do tônus, causado por falhas na modulação inibitória do tálamo sobre o córtex motor, resultando em resistência ao movimento passivo das articulações.

Pode apresentar-se de maneira contínua (“rigidez em cano de chumbo”) ou intermitente (“rigidez em roda dentada”), esta última frequentemente associada ao tremor. A rigidez contribui para dor musculoesquelética e limitação funcional.

A bradicinesia, lentificação dos movimentos voluntários, é considerada o sintoma mais incapacitante da doença. Essa manifestação reflete a lentificação dos comandos motores corticais, resultante da hiperatividade da via indireta e redução da via direta. Manifesta-se por retardo na iniciação dos movimentos, redução da amplitude e fadiga progressiva em movimentos repetitivos. Essa lentidão impacta diretamente nas atividades de vida diária, como escrever, vestir-se ou caminhar.

A instabilidade postural surge, em geral, nos estágios mais avançados da enfermidade, sendo decorrente da perda dos reflexos posturais responsáveis pelo equilíbrio. Essa alteração predispõe a quedas frequentes e pode ser evidenciada clinicamente por meio do teste de retropulsão.

Alterações motoras adicionais incluem a marcha característica da doença, definida por passos curtos, rápidos e arrastados, com inclinação progressiva do tronco para frente, exigindo aceleração compensatória na tentativa de manter o equilíbrio. Outro fenômeno comum é o congelamento da marcha (freezing), definido como uma súbita e breve incapacidade de iniciar ou continuar a locomoção, geralmente desencadeado por mudanças de ambiente ou situações de estresse. Além disso, pacientes em uso prolongado de levodopa podem apresentar discinesias, coreiformes ou distorcidos, geralmente relacionados a picos de dose do tratamento dopaminérgico. Também são frequentes as distonias, que se manifestam como contrações musculares sustentadas e dolorosas, muitas vezes predominando nos pés e membros inferiores, especialmente durante as fases de “off” da medicação.

Os sintomas não motores da Doença de Parkinson são frequentes pois em muitos casos antecedem as manifestações motoras por anos ou até décadas. Entre os distúrbios do sono, destaca-se o distúrbio comportamental do sono REM, caracterizado pela perda da atonia fisiológica durante o sono REM e pela atuação de sonhos. Este distúrbio pode representar um marcador prodrômico, antecedendo em décadas o início motor. Outros distúrbios frequentes incluem insônia, sonolência diurna excessiva e síndrome das pernas inquietas, afetando até 90% dos pacientes. A disfunção autonômica manifesta-se de forma variada: constipação intestinal, hipotensão ortostática, disfunção sexual, alterações miccionais e distúrbios da sudorese. As alterações cognitivas abrangem desde comprometimento cognitivo leve até demência estabelecida, com prevalência estimada em cerca de 30%. As funções executivas, atenção e memória de trabalho costumam ser os domínios inicialmente afetados. Por fim, os sintomas neuropsiquiátricos incluem depressão, ansiedade, apatia, alucinações e distúrbios do controle de impulsos. A depressão acomete aproximadamente 40% dos pacientes e pode representar tanto uma manifestação neurobiológica da doença quanto uma resposta emocional ao diagnóstico e à progressão clínica.

b) Progressão da doença

A Doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa de curso progressivo, com agravamento gradual das manifestações clínicas ao longo do tempo. A velocidade de progressão varia entre os indivíduos e pode ser modulada por fatores como a idade de início, subtipo fenotípico da doença, perfil genético e resposta terapêutica. Entre as ferramentas disponíveis para avaliação evolutiva, a Escala de Hoehn e Yahr divide a progressão da doença em cinco estágios, com base principalmente nos sintomas motores e no grau de comprometimento funcional.

- **Estágio 1:** Caracteriza-se por sintomas unilaterais, geralmente com impacto mínimo nas atividades da vida diária. Tremor, rigidez e bradicinesia restringem-se a um lado do corpo, enquanto a postura e a marcha permanecem preservadas.
- **Estágio 2:** Há progressão bilateral dos sintomas, ainda sem comprometimento do equilíbrio. O paciente pode apresentar certa dificuldade em tarefas diárias, embora mantenha independência funcional.
- **Estágio 3:** Representa uma fase de transição, com início de instabilidade postural leve a moderada. Apesar do comprometimento do equilíbrio, o paciente permanece autônomo nas atividades diárias.
- **Estágio 4:** Ocorre incapacidade funcional importante, com necessidade de assistência em várias tarefas. Ainda assim, o indivíduo pode ficar em pé ou caminhar sem ajuda, embora com limitações evidentes.
- **Estágio 5:** Define-se por incapacidade grave, com o paciente restrito à cadeira de rodas ou ao leito, necessitando de auxílio constante mesmo para atividades básicas.

É fundamental destacar que a evolução clínica da Doença de Parkinson não segue um padrão estritamente linear. Muitos pacientes podem permanecer anos em um mesmo estágio, enquanto outros apresentam progressão acelerada. Evidências apontam que fatores como início tardio da doença, predominância de rigidez e bradicinesia em detrimento do tremor, além da presença precoce de sintomas não motores, estão associados a uma trajetória mais agressiva e incapacitante.

c) Neuroinflamação na Doença de Parkinson

O processo neuroinflamatório exerce um papel significativo na patogênese da Doença de Parkinson. Estudos indicam a existência de uma cascata inflamatória sustentada no sistema nervoso central, com destaque para a ativação exacerbada de células microgliais. Essas células gliais atuam na defesa imune inata e como reguladores da homeostase neuronal. Quando ativadas, secretam uma variedade de mediadores, incluindo citocinas, quimiocinas e prostaglandinas.

Na Doença de Parkinson, observa-se uma ativação microglial intensa nas regiões afetadas pela degeneração dopaminérgica, como a substância negra e os gânglios da base. Ainda que não esteja totalmente esclarecido se essa resposta inflamatória representa uma reação secundária à morte neuronal ou se participa ativamente do processo neurodegenerativo, estudos indicam que sua manutenção prolongada favorece um ambiente neurotóxico. Análises histológicas e neuroimagem funcional têm demonstrado a presença de microglia reativa, acúmulo de citocinas pró-inflamatórias e ativação de vias intracelulares associadas à inflamação, como a via do fator nuclear kappa B. Além disso, a presença de inflamação também tem sido observada em regiões corticais envolvidas na progressão clínica da doença, como os lobos frontal e temporal. Esses achados sustentam a hipótese de que a modulação do eixo inflamatório pode representar uma estratégia terapêutica promissora na tentativa de retardar a progressão do processo neurodegenerativo.

c) Limitações dos tratamentos convencionais

Apesar dos avanços significativos no tratamento da doença de Parkinson nas últimas décadas, as terapias convencionais apresentam limitações importantes. A levodopa (L-DOPA) permanece como o tratamento padrão-ouro para os sintomas motores da Doença de Parkinson, atuando como precursor da dopamina no cérebro. Embora ofereça alívio significativo inicialmente, seu uso crônico está associado a complicações motoras, como flutuações entre períodos "on" e "off", além de discinesias induzidas, movimentos involuntários anormais que podem ser tão incapacitantes quanto os próprios sintomas parkinsonianos. Os agonistas dopaminérgicos representam alternativas terapêuticas especialmente em pacientes mais jovens, com menor risco de discinesias, mas são mais relacionados a efeitos adversos como sonolência diurna excessiva, alucinações e distúrbios do controle de impulsos. Inibidores de MAO-B e COMT são utilizados como adjuvantes para potencializar e prolongar a ação da levodopa, embora sua eficácia isolada seja limitada e possam causar efeitos colaterais adicionais. Apesar dos avanços no manejo da Doença de Parkinson, os tratamentos convencionais continuam limitados à abordagem sintomática, sem capacidade de interferir na progressão da doença ou oferecer neuroproteção.

O controle desses sintomas não motores geralmente apresenta resposta insatisfatória às terapias dopaminérgicas, necessitando do uso de múltiplas classes de medicamentos, resultando em polifarmácia complexa. Esse cenário aumenta o risco de interações farmacológicas, eventos adversos e sobrecarga terapêutica, o que impacta negativamente a adesão e a qualidade de vida dos pacientes.

Essas limitações terapêuticas reforçam a necessidade de estratégias inovadoras que associem eficácia sintomática, segurança e potencial efeito modificador da doença. Nesse contexto, a medicina endocanabinoide tem despertado interesse crescente por atuar de forma integrada em diversos sistemas fisiológicos.

O sistema endocanabinoide, amplamente distribuído nos gânglios da base e em outras regiões envolvidas na fisiopatologia da doença, regula processos como neurotransmissão, neuroinflamação e neuroplasticidade, oferecendo um alvo terapêutico promissor para condições complexas como a Doença de Parkinson.

2 Perspectivas terapêuticas dos canabinoides no Parkinson

a) THC

O tetrahidrocanabinol (THC) é o principal componente psicoativo da Cannabis *sativa* e tem demonstrado potencial terapêutico para diversos sintomas da doença de Parkinson.

Mecanismo de ação

O THC exerce sua principal ação farmacológica por meio da ativação direta dos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1), que estão densamente distribuídos nos gânglios da base, especialmente no estriado, globo pálido e substância negra, regiões responsáveis pela regulação da atividade motora. A partir dessa ativação, o THC pode modular a liberação de diversos neurotransmissores, como dopamina, GABA e glutamato, podendo influenciar de forma significativa a sinapse nos circuitos motor e límbico. Essa modulação neuroquímica pode contribuir para a restauração parcial do equilíbrio funcional alterado na Doença de Parkinson, com potencial impacto nos sintomas motores e não motores.

Além disso, por sua ação como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, o THC apresenta um perfil farmacológico variado, que pode proporcionar efeitos ansiolíticos, antidepressivos, hipnóticos, analgésicos, antieméticos, orexígenos e, possivelmente neuroprotetores. Essas propriedades sugerem que formulações à base de THC podem oferecer alívio para múltiplos sintomas não motores da Doença de Parkinson, como distúrbios do sono, ansiedade, perda de apetite e dor crônica. A utilização do THC como terapia adjuvante nesse contexto é atrativa, considerando que muitos pacientes fazem uso concomitante de diversas medicações para tratar sintomas distintos. Associado a isso, quando administrado em doses terapêuticas apropriadas, o THC tende a apresentar um perfil de segurança aceitável. Ainda assim, são necessários estudos clínicos controlados e de maior escala.

Concomitante a isso, estudos pré-clínicos realizados por García-Arencibia et al. (2006) indicam que o THC pode exercer ações neuroprotetoras relevantes, reduzindo a excitotoxicidade mediada por glutamato e atenuando respostas neuroinflamatórias. A ativação dos receptores CB1 também pode favorecer a liberação de fatores neurotróficos, promovendo a sobrevivência e integridade dos neurônios dopaminérgicos. Esses achados sustentam o interesse crescente no THC como agente terapêutico adjuvante no manejo da Doença de Parkinson, ainda que sua aplicação clínica dependa de confirmação em estudos controlados de maior robustez metodológica.

Possíveis benefícios observados

- Distúrbios do sono
- Dor secundária a DP
- Distúrbios do humor e sintomas depressivos
- Ansiedade e agitação
- Redução da polifármacia
- Anorexia e perda de peso
- Possível efeito neuroprotetor
- Possível efeito relaxante muscular

b) CBD

O canabidiol (CBD) é considerado um dos canabinoides mais promissores para o tratamento da Doença de Parkinson, especialmente por seu perfil de segurança, ausência de efeitos psicoativos e possível ação neuroprotetora. Diferentemente do THC, o CBD não ativa diretamente os receptores CB1 ou CB2, atuando por meio de múltiplos alvos moleculares.

Mecanismo de ação

O CBD exerce seus efeitos por meio de diversos alvos moleculares, incluindo os receptores serotoninérgicos 5-HT1A, canais TRPV1 e a enzima FAAH, responsável pela degradação de endocanabinoides como a anandamida. Essa modulação indireta do sistema endocanabinoide permite ao CBD exercer propriedades ansiolíticas, analgésicas, anti-inflamatórias e possivelmente antioxidante e neuroprotetora.

Estudos in vitro conduzidos por Aguirre-Rueda et al. (2021) demonstraram que o CBD pode exercer efeitos neuroprotetores relevantes na Doença de Parkinson, atuando sobre múltiplos alvos celulares. De acordo com o estudo, o CBD foi capaz de reduzir significativamente o estresse oxidativo e os níveis de α-sinucleína agregada, ao mesmo tempo em que ativou a via AKT/mTOR e promoveu autofagia mediada por SIRT1.

Esses mecanismos contribuem para a proteção mitocondrial e eliminação de proteínas malformadas, sustentando o potencial terapêutico do CBD como agente modulador da neurodegeneração dopaminérgica.

Associado a isso, o CBD oferece utilidade adicional no manejo de sintomas não motores da Doença de Parkinson, como ansiedade, distúrbios do sono, alterações do humor e dor. Sua ação ansiolítica mediada por receptores 5-HT1A pode beneficiar pacientes com sofrimento psíquico associado à doença, enquanto seus efeitos sobre os ritmos circadianos e centros cerebrais reguladores do sono contribuem para uma melhora na qualidade do descanso noturno. Importante destacar que, ao contrário do THC, o CBD não causa sedação diurna, podendo inclusive favorecer a vigília, fato relevante para pacientes idosos ou com comprometimento funcional. Além disso, o CBD não interfere negativamente na fisiologia do sono, preservando a fase REM, o que contribui para um descanso mais restaurador. A estabilidade farmacológica e o baixo risco de dependência ou tolerância reforçam seu papel como alternativa segura e bem tolerada para uso prolongado.

Possíveis benefícios observados

- Distúrbios do sono e alterações do ritmo circadiano
- Dor secundária a DP
- Distúrbios do humor e sintomas depressivos
- Ansiedade e agitação
- Redução da polifarmácia
- Possível efeito neuroprotetor
- Ação antioxidante
- Possível melhora em alterações motoras

c) CBG

O canabigerol, conhecido como o "canabinoide mãe", é o precursor biossintético dos principais fitocanabinoides, como THC e CBD. Estudos pré-clínicos realizados por Valdeolivas et al. (2015) apontam que o CBG possui propriedades neuroprotetoras relevantes para a Doença de Parkinson, incluindo proteção de neurônios dopaminérgicos contra toxinas como a 6-OHDA, possivelmente por mecanismos antioxidantes, anti-inflamatórios e moduladores da neurotransmissão. Além disso, seu uso combinado com o CBD tem sido sugerido para potencialização dos efeitos terapêuticos por meio de ação sinérgica

d) CBN

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.

e) Farmacologia 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	Biodisponilidade	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 tetrahidrocanabinol (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

Diante da complexidade clínica da Doença de Parkinson, a prescrição de canabinoides deve ser conduzida de forma criteriosa e individualizada, considerando a diversidade dos sintomas, o estágio evolutivo da doença e a variabilidade de resposta entre os pacientes.

A escolha da formulação, o planejamento da dose inicial e sua titulação devem estar fundamentados em parâmetros objetivos, obtidos por meio de escalas clínicas validadas. A análise integrada do perfil clínico, comorbidades, uso de medicamentos concomitantes e características individuais deve nortear a conduta terapêutica.

a) Avaliação inicial

Objetivo: Estabelecer a segurança do uso e selecionar o paciente adequado.

- Histórico médico completo (neurológico, psiquiátrico, cardiovascular)
- Avaliação de medicações em uso (riscos de interações)
- Aplicação de escalas clínicas:
  - **UPDRS** (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) para sintomas motores
  - **PDQ-39** (Parkinson's Disease Questionnaire – 39 itens) ou NMSS (Non-Motor Symptoms Scale) para sintomas não motores
  - **MoCA** (Montreal Cognitive Assessment) ou MMSE (Mini-Mental State Examination) para função cognitiva

b) Definição dos objetivos terapêuticos

- Reduzir sintomas não motores (ansiedade, dor, insônia, depressão)
- Aumentar qualidade de vida e adesão ao tratamento
- Possível melhora nos sintomas motores refratários (tremor, discinesias)

c) Monitoramento

- Avaliação clínica mensal (nos primeiros 3 meses)
- Repetição de escalas aplicadas na linha de base
- Monitoramento de:
  - Efeitos colaterais (sedação, alterações cognitivas, tontura)
  - Interações medicamentosas (com varfarina, antidepressivos, etc.)
  - Parâmetros laboratoriais conforme necessário (função hepática, coagulograma)

d) Contraindicações e precauções

- Evitar altas doses de THC em pacientes com:
  - Transtornos psicóticos ou história de esquizofrenia
  - Declínio cognitivo significativo
  - Instabilidade cardiovascular
- Em idosos frágeis, utilizar canabinoides com cautela, ajuste lento e monitoramento mais próximo.

4 Evidências científicas sobre o uso de canabinoides

O estudo de da Silva et al. (2024) avaliou os efeitos de um extrato de cannabis com proporção THC:CBD em pacientes com Doença de Parkinson e relatou um potencial terapêutico promissor dos canabinoides no manejo dos sintomas não motores da doença, especialmente o canabidiol (CBD). Evidências provenientes de relatos de casos e ensaios clínicos preliminares sugerem que formulações com baixos teores de THC associadas ao CBD podem contribuir para a melhora de distúrbios do sono, dor crônica, ansiedade e depressão, promovendo ganhos na qualidade de vida e no bem-estar geral.

O perfil de segurança tem se mostrado favorável, com baixa incidência de efeitos adversos relevantes. Apesar desses resultados encorajadores, os autores destacam a necessidade de estudos controlados, com padronização de doses e formulações, para validar a eficácia clínica dos canabinoides e estabelecer protocolos seguros de prescrição na Doença de Parkinson.

No estudo de Ruver-Martins et al. (2024), foi conduzida uma série de casos clínicos para investigar os efeitos do tratamento oral com extrato de cannabis em baixas doses sobre sintomas não-motores da doença de Parkinson, representando uma abordagem inovadora focada especificamente na melhora da insônia e sonolência diurna em pacientes com Parkinson moderado. O estudo incluiu seis pacientes para receber duas dosagens diferentes de extrato de cannabis contendo THC:CBD durante um período de 90 dias com avaliações clínicas utilizando instrumentos avaliativos como o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para cognição, Insomnia Severity Index (ISI) para insônia e Epworth Sleepiness Scale (ESS) para sonolência diurna. Os resultados demonstraram um benefício estatisticamente significativo do tratamento com extrato de cannabis na dose de 1000:112 µg/dia após 60 dias de tratamento especificamente para a insônia avaliada pelo ISI, além de mostrar uma tendência de melhora ao longo do tempo nos testes ISI e MoCA. É importante destacar que não houve relatos de efeitos adversos significativos durante todo o período de tratamento com o extrato de cannabis. Os autores concluíram que estes resultados demonstram benefícios do tratamento com baixas doses, contribuindo para o crescente corpo de evidências que sugere que formulações específicas de canabinóides podem oferecer benefícios terapêuticos quando utilizadas em dosagens adequadas e por períodos apropriados.

Complementando essas evidências, um estudo clínico nacional conduzido por Zuardi et al. (2009) investigou os efeitos do CBD isolado em pacientes com Doença de Parkinson que apresentavam sintomas psicóticos. Os resultados indicaram redução significativa dos episódios psicóticos, com melhora adicional em aspectos motores avaliados por meio da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS). O tratamento foi bem tolerado e não provocou agravamento dos sintomas motores, o que reforça o perfil de segurança do CBD nesse contexto.

Uma meta análise conduzida por Ferreira Júnior et al. (2019) analisou dados pré-clínicos e clínicos disponíveis, sugerindo que o Canabidiol (CBD) e outros derivados da planta possuem propriedades neuromoduladoras relevantes para reduzir discinesia induzida por levodopa. Os possíveis mecanismos envolvem a regulação de neurotransmissores como dopamina e glutamato, além de efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes que podem atenuar a hiperatividade neuronal associada à discinesia.

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: Regulamentar 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

RevisãoTécnica:



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. SPRENGER, F.; POEWE, W. Management of Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. CNS drugs, v. 27, n. 4, p. 259-272, 2013.
2. WOOTEN, G. F. et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, v. 75, n. 4, p. 637-639, 2004.
3. GERLACH, M., RIEDERER, P. Animal models of Parkinson's disease: na empirical comparison with the phenomenology of disease in man. J. Neural Transm. v. 103, p. 987- 1041, 1996.
4. BEDIN, S.; FERRAZ, A. C. Functional Organization of the Basal Ganglia Circuits in Parkinson's Disease and in Levodopa-Induced Dyskinesia. Saúde Rev., v. 5, n. 9, p. 77-88, 2003.
5. DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. v. 39, p. 889–909, 2003.
6. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol. 2006 Mar;5(3):235–45.
7. Braak H, Del Tredici K, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of Aging. 2003;24(2):197–211. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9
8. Obeso JA et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. Mov Disord. 2008 Mar;23 Suppl 3:S548-59. DOI: 10.1002/mds.22062
9. LEE MOSLEY, R. et al. Neuroinflammation, oxidative stress, and the pathogenesis of Parkinson's disease. Clin. Neurosci. Res. v. 6, n. 5, p. 261-281, 2006.
10. TANSEY; GOLDBERG, 2010)
11. HIRSCH, E. C.; HUNOT, S.; HARTMANN, A. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord., v. 11, p. S9-S15, 2005.
12. MCGEER, P.L., MCGEER, E.G. Glial reactions in Parkinson's disease. Mov. Disord. v. 23, p. 474-483, 2008.
13. CHEN, H. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. Arch. Neurol. v. 60, p. 1059-1064, 2003.
14. Manual MSD. Doença de Parkinson (DP). Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/casa/-dist%C3%BArbios-cerebrai -da-medulaespinal-e-dos-nervos/doen%C3%A7as-do-movimento/-doen%C3%A7a-de-parkinson-dp
15. Dorsey ER, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(11):939-953.
16. Sousa A, DiFrancisco-Donoghue J. Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol Use in Parkinson's Disease: An Observational Pilot Study. Cureus. 2023;15(7):e42391. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10446505/
17. Spillantini MG, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature. 1997;388(6645):839-840.
18. Braak H, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24(2):197-211.
19. DeLong MR, Wichmann T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in Parkinson disease. JAMA Neurol. 2015;72(11):1354-1360.

Referências bibliográficas

20. Pringsheim T, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1583-1590.
21. Wickremaratchi MM, et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. Mov Disord. 2011;26(3):457-463.
22. Postuma RB, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591-1601.
23. Deuschl G, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2006;355(9):896-908.
24. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(4):368-376.
25. Bologna M, et al. Bradykinesia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2020;35(7):1136-1147.
26. Bloem BR, et al. Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. Exp Neurol. 1990;107(3):229-232.
27. Schapira AHV, et al. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017;18(7):435-450.
28. Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. Exp Neurol. 2013;243:45-56.
29. Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. J Neurol Sci. 2012;313(1-2):57--63.
30. Aarsland D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2017;13(4):217-231.
31. Weintraub D, et al. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. Int Rev Neurobiol. 2017;133:603-621.
32. Kempster PA, et al. Motor symptom progression in Parkinson disease. Arch Neurol. 2010;67(4):408-414.
33. Vibrar com Parkinson. Escalas de Avaliação da Doença de Parkinson. Disponível em: https://vibrarcomparkinson.com.br/estagios-e-escalas/
34. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967;17(5):427-442.
35. Goetz CG, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord. 2008;23(15):2129-2170.
36. Schrag A, et al. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69(3):308-312.
37. Martinez-Martin P, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. Mov Disord. 2007;22(11):1623-1629.

Referências bibliográficas

38. Muslimovic D, et al. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. J Int Neuropsychol Soc. 2007;13(6):920-932.
39. Alves G, et al. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. Neurology. 2005;65(9):1436-1441.
40. Varshney, K., Patel, A., Ansari, S., Shet, P., & Panag, S. S. (2023). Cannabinoids in treating Parkinson's disease symptoms: a systematic review of clinical studies. Cannabis and Cannabinoid Research, 8(5), 716-730.
41. da Silva, A. L. F., Rezende, B. A. A., Morais, L. C. F., & Crippa, J. A. S. (2024). Low doses of cannabis extract ameliorate non-motor symptoms of Parkinson's disease patients: a case series. Frontiers in Human Neuroscience, 17, 1466438. https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1466438
42. García-Arencibia M, González S, de Lago E, Ramos JA, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. Brain Res. 2007 Feb 23;1134(1):162-70. doi: 10.1016/j.brainres.2006.11.063. Epub 2006 Dec 28. PMID: 17196181.
43. Valdeolivas S, Sagredo O, Delgado M, Pozo MA, Fernández-Ruiz J. Neuroprotective properties of cannabigerol in Huntington's disease: studies in R6/2 mice and 3-nitropropionate-lesioned mice. Neurotherapeutics. 2015;12(1):185–199.
44. Corroon J, Phillips JA. A cross-sectional study of cannabidiol users. Cannabis Cannabinoid Res. 2018;3(1):152–161.
45. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011;163(7):1344–1364.
46. CASTILLO, P. E. et al. Endocannabinoid signaling and synaptic function. Neuron, v. 76, n. 1, p. 70-81, 2012.
47. CHOW, A. T. H. et al. The safety of medical cannabis for patients with cardiovascular disease: a systematic review. Canadian Journal of Cardiology, v. 37, n. 4, p. 575-585, 2021.
48. FERREIRA, C.; MARCOURAKIS, T.; SPÉLTA, K. Cannabis medicinal: aspectos gerais e terapêuticos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 57, n. 2, p. 254-267, 2021.
49. GASELIER, J.; LAPICQUE, P.; MARGETTS, J. Pharmacokinetics of Cannabis: Considerations and Challenges. Cannabis and Cannabinoid Research, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2021.
50. GROTENHERME, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clinical Pharmacokinetics, v. 42, n. 4, p. 327-360, 2003.
51. HILL, K. P. et al. Medical Marijuana and Mental Illness: An Evidence-Based Review. American Journal of Psychiatry, v. 179, n. 1, p. 18-29, 2022.
52. HOWLETT, A. C. et al. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. Neuropharmacology, v. 47, supl. 1, p. 345-358, 2004.
53. HUESTIS, Marilyn A. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids delta^9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, and cannabinol. In: PREEDY, Victor R. (ed.). Cannabis and the Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential. Boca Raton: CRC Press, 2011. p. 119-142.

Referências bibliográficas

54. IVERSEN, L. Cannabis and the brain. Brain, v. 126, n. 6, p. 1252-1270, 2003.
55. LAMERT, D. M.; FOWLER, C. J. The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications. Journal of Medicinal Chemistry, v. 48, n. 16, p. 5059-5087, 2005.
56. MAKRIDIS, K. G.; LOUTRARI, C. H.; MAKRIDIS, G. K. Current Insights into Cannabinoid Metabolism and Pharmacokinetics. Metabolites, v. 13, n. 12, p. 1162, 2023.
57. MCGILVERAY, I. J. Pharmacokinetics of cannabinoids. Pain Research & Management, v. 10, supl. A, p. 15A-22A, 2005. DOI: 10.1155/2005/242516.
58. MCLAUGHLIN, Patrick J.; HILLARD, Cecilia J. Biochemical and pharmacological aspects of the interaction between cannabinoids and the cytochrome P450 enzyme system. Drug Metabolism and Disposition, v. 48, n. 12, p. 1065–1075, 2020. DOI: https://doi.org/10.1124/dmd.120.000071.
59. MECHOULAM, R.; HANUS, L. O. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: Chemical aspects. Chemistry and Physics of Lipids, v. 121, n. 1-2, p. 35-43, 2002.
60. MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. The endocannabinoid system and the brain. Annual Review of Psychology, v. 64, p. 21-47, 2013.
61. MILLAR, S. A. et al. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. Frontiers in Pharmacology, v. 9, p. 1365, 2018.
62. PEREIRA, Luciana M. G. et al. Interações medicamentosas com canabinoides: uma revisão narrativa. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v. 14, n. 41, p. 1-13, 2019.
63. PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin. British Journal of Pharmacology, v. 153, n. 2, p. 199-215, jan. 2008.
64. REGELEIN, B. D.; LINDT, C.; LEIKER, R. Medical cannabis for older adults: Considerations for prescribing. Drugs & Aging, v. 39, n. 5, p. 339-350, 2022.
65. RUSSO, Ethan B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. British Journal of Pharmacology, v. 163, n. 7, p. 1344–1364, 2011. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.
66. SAINT-FORT, H. P. et al. Therapeutic Drug Monitoring for Cannabinoids: A Narrative Review. Cannabis and Cannabinoid Research, v. 6, n. 4, p. 288-296, 2021.
67. SPELTA, K.; GALVÃO, A. C.; MARCOURAKIS, T. C. Farmacologia e aplicações clínicas da cannabis. Revista Brasileira de Farmácia, v. 2, n. 1, p. 10-23, 2021.
68. VOLKOW, N. D. et al. Adverse health effects of cannabis use. New England Journal of Medicine, v. 374, n. 6, p. 550-555, 2016.
69. AGUIRRE-RUEDA, Dolores et al. Cannabidiol exerts neuroprotective and anti-inflammatory effects in neuronal SH-SY5Y cells through the activation of SIRT1–AKT/mTOR pathway. Frontiers in Cellular Neuroscience, v. 15, p. 1–13, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fncel.2021.748039.
70. Ferreira Junior, N. C. et al. (2020). Cannabidiol and cannabinoid compounds as potential strategies for treating Parkinson's disease and l-DOPA-induced dyskinesia. Neurotoxicity Research, 37(1): 12–29.

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.

greens

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