

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO

PAULO ROBERTO PEIXOTO MEIRELLES

***Cannabis Medicinal no tratamento de Doenças
Neurodegenerativas em Idosos: Uma Revisão das Evidências
Científicas e Desafios Terapêuticos***

PASSO FUNDO -RS

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO

PAULO ROBERTO PEIXOTO MEIRELLES

***Cannabis* Medicinal no tratamento de Doenças
Neurodegenerativas em Idosos: Uma Revisão das Evidências
Científicas e Desafios Terapêuticos**

Trabalho monográfico de conclusão
apresentado à UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL, sob a orientação do Dr Daniel
Marcolin como requisito parcial para obtenção do
Título de especialista em Clínica médica

PASSO FUNDO -RS

2025

Agradecimentos

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Daniel Marcolin, meu sincero agradecimento pela orientação precisa, pela paciência e pelo incentivo constante. Agradeço, em especial, por ter acreditado no potencial deste tema e por me guiar.

Agradeço os preceptores que contribuíram indiretamente para a realização deste trabalho através de suas orientações, discussões enriquecedoras e estímulo constante ao pensamento crítico.

À minha família, Roberto, Ivanete e Rafael, meu alicerce e porto seguro. A todos vocês, meu mais profundo amor e reconhecimento. O apoio incondicional e a compreensão foram essenciais para superar os desafios ao longo desta jornada.

À Vanda, amiga e confidente, por sua amizade e por sempre me apoiar e me ouvir nos momentos de dúvida. Seu incentivo foi um diferencial para a minha resiliência.

A Arnaldo, colega de residência e companheiro de desafios, por ter compartilhado as angústias e as vitórias. Sua parceria e nossa troca de experiências tornaram a caminhada mais leve e enriquecedora.

Agradeço sinceramente à Dra. Luciana Fernandes Surian Stobbe e ao Dr. José Ribamar Fernandes Saraiva Junior pelas observações e contribuições compartilhadas, que foram fundamentais para o amadurecimento deste projeto. Aos demais colegas de caminhada, muito obrigado!

A maior tragédia da vida não é morrer, é o que morre dentro de nós
enquanto vivemos
Autor desconhecido

Sumário

1. Introdução	11
2. Justificativa	12
3. Objetivos.....	13
3.1. Objetivo Geral.....	13
3.2. Objetivos Específicos	13
4. Metodologia	14
5. Revisão de literatura.....	15
5.1. O Sistema Endocanabinoide (SEC).....	15
5.2. <i>Cannabis Sativa</i> e Seus Principais Canabinoides	18
5.3. Doença de Alzheimer.....	19
5.3.1. Mecanismos de ação dos canabinoides na doença de Alzheimer	20
5.3.2. Potencial dos Canabinoides na Modulação dos Sintomas Neuropsiquiátricos na DA.....	22
5.3.3. Riscos no uso de <i>Cannabis</i> na doença de Alzheimer.....	23
5.4. Canabinoides e outras demências.....	23
5.5. Doença de Parkinson	24
5.5.1. Mecanismos de Ação.....	25
5.6. Uso de Canabinoides em outras Doenças Neurológicas.....	26
5.6.1. Esclerose Múltipla (EM).....	26
5.6.2. Epilepsia.....	26
5.6.3. Distúrbios do Movimento e Doença de Huntington	27
5.7. Posologia em Patologias Neurodegenerativas.....	27
5.7.1. Doença de Parkinson	27
5.7.2. Doença de Alzheimer e Demências Relacionadas.....	27

5.7.3.	Diretrizes Gerais em Patologias Neurodegenerativas.....	28
5.8.	Riscos e Efeitos Adversos Gerais da <i>Cannabis</i> e Canabinoides.....	28
5.9.	Interações entre Canabinoides e Fármacos: Relevância Clínica	29
5.10.	Barreiras ao Uso e Implicações para a Prática	32
6.	Conclusão.....	34
7.	REFERÊNCIAS	36

Lista de tabelas:

Tabela 1 – Principais canabinoides e seus terapêuticos.....	19
Tabela 2 - Principais canabinoides e seus efeitos	21
Tabela 3 Interações medicamentosas da <i>Cannabis</i> : mecanismos e manejo clínico essencial.	32
Tabela 4 - Síntese: Potencial Terapêutico vs. Limitações Clínicas CBD/THC em idosos.	35

Lista de figuras:

Figura 1– O sistema endocanabinoide e a distribuição dos receptores CB1 e CB2 no corpo humano.	16
Figura 2: Resumo dos efeitos dos endocanabinoides sobre tecidos e sistemas do organismo	17

Lista de siglas (ordem alfabética)

- ACh – Acetilcolina
- BPSD – Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (Sintomas Comportamentais e Psicológicos das Demências)
- CBD – Canabidiol
- CB1 – Receptor canabinoide tipo 1
- CB2 – Receptor canabinoide tipo 2
- CBDA – Ácido canabidiólico
- CBG – Canabigerol
- CBC – Canabicromeno
- CBN – Canabino^[1]
- CMAI – Cohen-Mansfield Agitation Inventory
- DA – Doença de Alzheimer
- DCL – Demência com Corpos de Lewy
- DFT – Demência Frontotemporal
- DP – Doença de Parkinson
- DV – Demência Vascular
- EM – Esclerose Múltipla
- GABA – Ácido gama-aminobutírico
- IL – Interleucina
- MAGL – Monoacilglicerol lipase
- MeSH – Medical Subject Headings
- NPI – Neuropsychiatric Inventory
- PPAR – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
- RCT – Randomized Controlled Trial (Ensaio Clínico Randomizado)
- SEC – Sistema Endocanabinoide
- SNC – Sistema Nervoso Central

- TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático
- THC – Delta-9-tetraidrocanabinol
- THCA – Ácido tetraidrocanabinólico
- THCV – Tetraidrocanabivarina
- TRP – Transient Receptor Potential (Canal de potencial receptor transitório)
- TRPV1 – Transient Receptor Potential Vanilloid 1

RESUMO

O envelhecimento da população está amplamente associado ao aumento na incidência de distúrbios neurodegenerativos como a doença de Alzheimer e Parkinson, o que resulta em uma alta perda de autonomia, qualidade de vida e necessidade de cuidadores entre pacientes idosos. Este trabalho fornece uma revisão narrativa da literatura sobre a utilização de *Cannabis* medicinal em pacientes com doenças neurodegenerativas na terceira idade, com base na eficácia e segurança, bem como nos desafios do sistema de saúde. Bases de dados como PubMed, LILACS e SciELO foram acessadas usando descritores para canabinoides (THC, CBD), doenças neurodegenerativas e a população idosa, incluindo estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e revisões sistemáticas nos últimos anos. Os achados sugerem potenciais propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias e benefícios potenciais no manejo de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais, incluindo agitação, ansiedade, distúrbios do sono e dor crônica para canabinoides (particularmente combinações de CBD e THC/CBD); no entanto, a evidência clínica é parcial e muitas vezes carece de grandes amostras e consistência metodológica em termos de dosagem ideal e período de tratamento. Além disso, existem possibilidade de nos idosos ocorrem sedação, interações medicamentosas com polifarmácia e possíveis efeitos adversos cognitivos associados ao THC, com necessidade de triagem rigorosa e tratamento personalizado. Dessa forma este trabalho concluiu que a *Cannabis* medicinal em pessoas idosas com doenças neurodegenerativas apresenta-se com opção complementar principalmente para manejo de sintomas refratários, entretanto a evidência ainda é limitada pela falta de ensaios clínicos confiáveis e robustos que possam sugerir planos de ação seguros para seu uso rotineiro como opção terapêutica.

Palavras-chave: Cannabis medicinal; Doenças neurodegenerativas; Idosos; Canabinoides; Doença de Alzheimer; Geriatria

1. Introdução

O envelhecimento populacional global tem impulsionado um aumento expressivo na prevalência de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. Essas condições crônicas deterioram progressivamente as funções cognitivas e motoras, impactando severamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores (ALIBERTI *et al.*, 2025). Diante desse panorama, a medicina convencional frequentemente oferece apenas alívio sintomático limitado, um fator que motiva a comunidade científica a buscar novas abordagens terapêuticas.

Nesse cenário de limitação, a *Cannabis* medicinal surge como um campo de pesquisa promissor. A planta é composta por compostos bioativos, incluindo canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC). Esses compostos interagem com o sistema endocanabinoide (SEC), uma rede de sinalização que modula processos neurofisiológicos e inflamatórios (BEHL *et al.*, 2022). Além disso, esses canabinoides foram identificados como possuidores de propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes em estudos iniciais estabelecendo-os como candidatos promissores para o manejo de sintomas de doenças neurodegenerativas (ABATE *et al.*, 2021).

Apesar desse potencial teórico, o crescente interesse terapêutico é acompanhado pela notável falta de evidências clínicas robustas de eficácia e segurança, especialmente na população idosa (ABUHASIRA *et al.*, 2019). Por essa razão, este trabalho de conclusão de curso propõe uma revisão monográfica da literatura com o objetivo de sintetizar as evidências científicas mais recentes sobre a eficácia e segurança da *Cannabis* medicinal no tratamento de doenças neurodegenerativas em idosos. Além disso, este estudo buscará identificar os principais desafios terapêuticos e as lacunas existentes na literatura. A pergunta de pesquisa que guia este trabalho é: quais são as evidências científicas e os desafios terapêuticos do uso da *Cannabis* medicinal no tratamento de doenças neurodegenerativas em idosos?

2. Justificativa

O crescimento exponencial da população idosa em escala global impõe novos e complexos desafios à saúde pública, particularmente no manejo de doenças crônicas e neurodegenerativas. Patologias como a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson atingem milhões de indivíduos anualmente, estando intrinsecamente ligadas à perda progressiva da autonomia e a um significativo aumento nos custos assistenciais e sociais. Desta forma, a busca por estratégias terapêuticas que modifiquem o curso natural dessas doenças é essência. No entanto, as terapias atualmente disponíveis concentram-se, em sua maioria, no alívio sintomático. A eficácia limitada e os frequentes efeitos colaterais restringem a adesão e, por conseguinte, a efetividade do tratamento. Neste contexto de carência terapêutica, o interesse pela *Cannabis* medicinal e seus componentes ativos — principalmente o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) — tem apresentado um crescimento expressivo

Diante da complexidade e da crescente relevância do tema, este estudo se justifica pela necessidade de consolidar o conhecimento disponível sobre o uso da *Cannabis* medicinal no tratamento de doenças neurodegenerativas em pacientes idosos. Para tal, realizou-se uma revisão narrativa da literatura. O objetivo principal é oferecer aos profissionais de saúde uma base sólida e atualizada para a tomada de decisões clínicas, permitindo que conheçam os riscos e benefícios dessa terapêutica.

O objetivo é consolidar e analisar criticamente o conhecimento disponível sobre o uso da *Cannabis* medicinal em idosos com doenças neurodegenerativas. Com este estudo, busca-se oferecer aos profissionais de saúde uma base sólida para a tomada de decisões terapêuticas, permitindo que eles apliquem essa terapia de forma mais informada e segura.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Realizar uma revisão monográfica da literatura para sintetizar as evidências científicas sobre a eficácia e a segurança do uso da *Cannabis* medicinal no tratamento de doenças neurodegenerativas em idosos, identificando os principais desafios terapêuticos e as lacunas do conhecimento científico.

3.2. Objetivos Específicos

- Descrever a fisiologia do sistema endocanabinoide e os alvos de ação dos principais canabinoides de interesse terapêutico.
- Analisar os estudos pré-clínicos e clínicos que investigam a aplicação da *Cannabis* medicinal na principalmente na doença de Alzheimer e na doença de Parkinson.
- Avaliar os riscos, os efeitos adversos e as interações medicamentosas associadas ao uso de canabinoides em pacientes idosos.

4. Metodologia

O presente estudo se fundamenta em uma Revisão de Literatura de caráter Narrativo, uma abordagem metodológica que permite a análise e a síntese abrangente do conhecimento científico existente sobre um tema específico.

Para a execução deste trabalho, foram seguidas as seguintes etapas organizacionais:

1. Definição do tema central e formulação da Questão de Pesquisa (QP).
2. Estabelecimento dos critérios de busca e seleção das fontes bibliográficas.
3. Busca, seleção e leitura do material.
4. Análise e síntese do conteúdo para a estruturação e redação final.

A Questão de Pesquisa (QP), que funcionou como o eixo norteador para a seleção das fontes e a análise subsequente, foi formulada da seguinte maneira: "Quais são as evidências científicas e os desafios terapêuticos do uso da *Cannabis* medicinal no tratamento de doenças neurodegenerativas em idosos?"

A coleta de dados ocorreu por meio de uma busca sistemática em bases de dados eletrônicas de saúde — PubMed, LILACS e SciELO —, realizado no período de 14 de março de 2025 a 20 de agosto de 2025.

Os Descritores (palavras-chave) foram estabelecidos com base no vocabulário controlado do MeSH (Medical Subject Headings) e em termos livres relevantes. A estratégia de busca será estruturada em torno de conceitos-chave, utilizando operadores booleanos para refinar a precisão e a abrangência dos resultados. Especificamente, a busca irá combinar termos relacionados à Intervenção ("Cannabidiol" OR CBD) AND ("Delta-9-tetrahydrocannabinol" OR THC), Alvo Clínico ("Alzheimer's Disease" OR Demência OR "Parkinson's Disease") e População-Foco ("Older Adults" OR "Geriatric"). Para avaliar a totalidade das evidências, serão combinados termos de Eficácia ("Neuroprotection" OR "Symptom Management" OR "Behavioral Symptoms" OR "Agitation" OR "Rigidity") com os termos de Segurança ("Adverse Events" OR "Drug Interactions" OR "Polypharmacy" OR "Cannabinoid Pharmacokinetics").

O material coletado foi criteriosamente organizado e analisado, fundamentando de maneira sólida tanto o referencial Teórico quanto a discussão do presente trabalho.

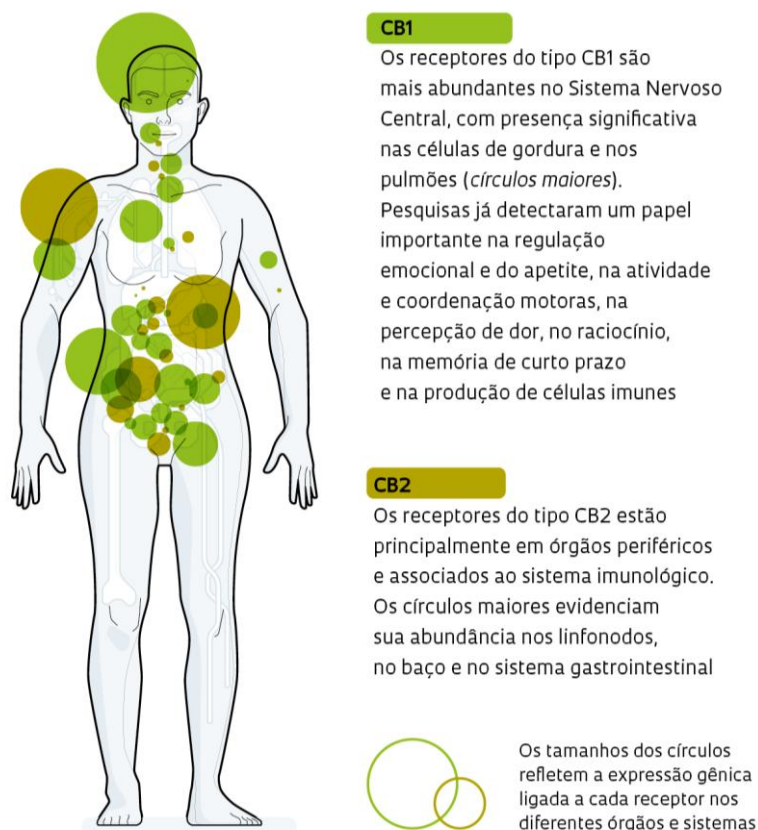
É crucial ressaltar que o escopo desta revisão é fornecer um panorama abrangente do conhecimento existente e não realizar uma avaliação exaustiva da qualidade metodológica dos estudos — esta última sendo uma característica inerente às revisões sistemáticas. Futuros trabalhos poderão desdobrar esta análise para uma mais aprofundada.

5. Revisão de literatura

5.1. O Sistema Endocanabinoide (SEC)

O sistema endocanabinoide (SEC) é conhecido como o principal componente na manutenção da homeostase em mamíferos. Em virtude de seus múltiplos papéis como modulador, o sistema funcionalmente se divide nos seus três principais componentes: receptores canabinoides (CB1 e CB2), ligantes endocanabinoides (como anandamida e 2-araquidonoilglicerol) e enzimas para sua síntese e rápida degradação (BEHL *et al.*, 2022).

Cada receptor apresenta uma distribuição e função precisas. Os receptores CB1 estão localizados principalmente no sistema nervoso central (SNC) e afetam a liberação de neurotransmissores e funções importantes, incluindo dor, apetite, memória e humor. Por outro lado, os receptores CB2 estão localizados principalmente em células do sistema imunológico e em tecidos periféricos e estão principalmente envolvidos na regulação de respostas inflamatórias e ações imunomoduladoras (BEHL *et al.*, 2022). Sob este ponto de vista, a diferente distribuição anatômica e funcional desses receptores é proposta como uma base importante para o design de terapias seletivas para modular processos de neurodegeneração e a inflamação.



FONTE RENATO FILEV / UNIFESP, DADOS NCBI GENE

Figura 1– O sistema endocanabinoide e a distribuição dos receptores CB1 e CB2 no corpo humano. FILEV, Renato; UNIFESP; DADOS NCBI GENE. O sistema endocanabinoide. In: GUIMARÃES, Maria. Medicamento que vem da Cannabis. Pesquisa FAPESP, n. 290, p. 52, abr. 2020. Figura 1 Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2020/04/048-055_Cannabis_290.pdf. Acesso em: 30 set. 2025

Os endocanabinoides, por sua vez, são lipídios que funcionam como mensageiros retrógrados, ajustando a comunicação nas sinapses neuronais. Diferentemente de outros neurotransmissores, eles são sintetizados e liberados "sob demanda", sendo rapidamente degradados no local de ação (BEHL *et al.*, 2022). Essa dinâmica rápida garante que o SEC possa exercer um papel essencial na manutenção da homeostase com precisão e agilidade.

Diante desse cenário, a atuação do SEC se estende a diversas frentes da homeostase, mostrando sua relevância para o equilíbrio do corpo:

- **Metabolismo energético:** O sistema regula a ingestão alimentar e o acúmulo de energia por meio da ativação dos receptores CB1. Além disso, ele impacta o metabolismo de lipídios e glicose, com implicações diretas na obesidade e em outras doenças metabólicas. (BEHL *et al.*, 2022).

- Homeostase imunológica: O SEC exerce efeitos imunomoduladores sobre a resposta inflamatória e a função das células do sistema imune, principalmente através dos receptores CB2. (BEHL *et al.*, 2022).
- Homeostase neurofisiológica: Ele modula a neurotransmissão, a plasticidade sináptica e a neuroproteção, o que afeta diretamente a dor, o humor, a ansiedade e a resposta ao estresse, além de regular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. (BEHL *et al.*, 2022).
- Homeostase gastrointestinal: O sistema endocanabinoide atua na motilidade intestinal, na secreção e na percepção visceral, sendo fundamental para o equilíbrio do eixo cérebro-intestino. (BEHL *et al.*, 2022).
- Proliferação e apoptose celular: O SEC influencia processos de proliferação, diferenciação e morte celular em diversos tecidos, como fígado, intestino e sistema nervoso central, indicando seu possível envolvimento na carcinogênese. (BEHL *et al.*, 2022).

Essas funções são meticulosamente controladas por mecanismos de feedback negativo, permitindo ao SEC ajustar dinamicamente a atividade celular e tecidual em resposta a estímulos fisiológicos e patológicos (BEHL *et al.*, 2022).

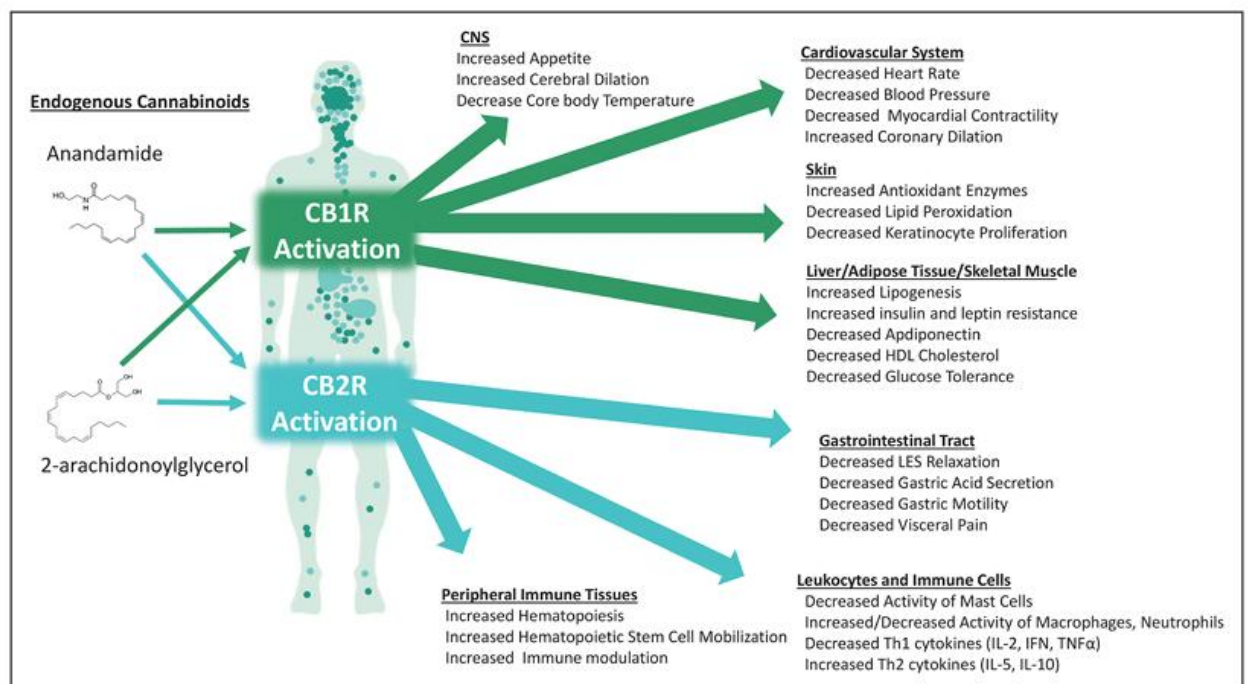


Figura 2: Resumo dos efeitos dos endocanabinóides sobre tecidos e sistemas do organismo: a ativação dos receptores CB1 e CB2 influencia funções como apetite, pressão arterial, metabolismo, imunidade, dor e inflamação, conforme revisões de VanDolah *et al.*, Ebbert

5.2. *Cannabis Sativa* e Seus Principais Canabinoides

A *Cannabis Sativa* é uma espécie de planta incrível com múltiplos usos, desde a produção de fibras (cânhamo) até usos medicinais e recreativos. Sua importância decorre de sua complexa matriz de substâncias bioativas, especialmente os canabinoides. Mais de 120 compostos fitocanabinoides foram identificados na planta, dos quais o tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são os compostos mais estudados. O THC é o principal composto psicoativo e um agonista parcial em ambos os receptores canabinoides CB1 e CB2, onde provoca euforia e alterações perceptivas (ABATE *et al.*, 2021). Para aplicações clínicas, já existem evidências disponíveis para o uso terapêutico do THC, especificamente para controlar náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, estimular o apetite durante a caquexia ou perda de peso e aliviar a dor crônica incluindo a dor neuropática (BRAUN *et al.*, 2024).

Em contraste, o CBD não provoca efeitos psicoativos, possuindo um excelente perfil de segurança. Seu perfil farmacológico é multifacetado, agindo como modulador alostérico negativo de receptores CB1 e interagindo com múltiplos alvos, como os receptores serotoninérgicos 5-HT1A e o PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*). Diante dessa complexa ação, o CBD já é formalmente reconhecido pela ciência para o tratamento de epilepsias refratárias, com evidências promissoras para distúrbios neuropsiquiátricos, ansiedade e inflamação (ABATE *et al.*, 2021).

Além do THC e do CBD, a *Cannabis Sativa* contém canabinoides menores, como o canabigerol (CBG) e o cannabinol (CBN). A interação sinérgica entre todos os constituintes da *Cannabis* é o que chamamos de “efeito *entourage*”, hipótese que sugere que o resultado terapêutico de preparações integrais pode ser superior ao do uso isolado de canabinoides (ABUHASIRA *et al.*, 2019).

Dessa forma, a *Cannabis Sativa* possui um perfil fitoquímico complexo, onde os efeitos de seus principais componentes (THC e CBD) são modulados por outros canabinoides e substâncias. A exploração do vasto potencial terapêutico da planta — especialmente no manejo da dor crônica, epilepsias refratárias, distúrbios do humor e doenças neurodegenerativas — nos leva, portanto, a cogitar o uso dessa planta na medicina.

Tabela 1 – Principais canabinoides e seus efeitos terapêuticos

Canabinoide	Efeitos Principais	Mecanismos de Ação
THC (Delta-9-tetrahydrocannabinol)	Psicoativo, euforia, aumento do apetite, sedação	Agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 (principalmente CB1 no SNC)
CBD (Canabidiol)	Não psicoativo; ansiolítico, anti-inflamatório, neuroprotetor, antioxidante	Modulador alostérico negativo do CB1; interage com receptores 5-HT1A, canais TRPV1, TRPA1, e PPAR
CBG (Canabigerol)	Anti-inflamatório, analgésico, anticonvulsivante (em estudos)	Interage com receptores CB1/CB2, canais TRP e outros
CBC (Canabicromeno)	Anti-inflamatório, antimicrobiano (em estudos)	Interage com canais TRP e possivelmente receptores CB
CBN (Canabinol)	Sedativo leve, potencial analgésico	Agonista parcial dos receptores CB1 e CB2
THCV (Tetrahydrocannabivarina)	Efeito psicoativo reduzido; pode atuar como antagonista dos receptores CB1 em baixas doses	Regula sinais dos receptores CB1 e CB2

5.3. Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência globalmente, e seu impacto tem aumentado drasticamente com o envelhecimento da população. Atualmente, estima-se que 55 milhões de pessoas vivam com demência, e essa cifra pode chegar a 139 milhões até 2050 (ALIBERTI *et al.*, 2025). Essa condição progressiva deteriora as funções cognitivas e motoras, o que afeta severamente a vida de pacientes e cuidadores.

Como as terapias convencionais oferecem apenas alívio sintomático limitado, a busca por novas abordagens terapêuticas se tornou urgente. Nesse contexto, a *Cannabis* e seus canabinoides têm sido investigados como possíveis agentes terapêuticos para a DA. Essa linha de pesquisa é motivada por evidências pré-clínicas que indicam que a planta tem propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias, antioxidantes e anticolinesterásicas (TYRAKIS *et al.*, 2024).

Estudos em modelos animais de DA têm demonstrado que os canabinoides podem ser benéficos. Eles reduzem a deposição das proteínas amiloide-β e tau, melhoram o metabolismo da glicose no cérebro, aumentam a sinalização colinérgica e

atenuam déficits cognitivos. O canabidiol (CBD), em particular, tem se destacado pela sua capacidade de melhorar a função cognitiva, reduzir as placas senis e aumentar a produção de acetilcolina em modelos de camundongos. Além disso, seus precursores ácidos, o canabidiólico (CBDA) e o tetraidrocanabinólico (THCA), também mostraram efeitos positivos na redução da patologia amiloide e tau, recuperando a memória em modelos experimentais (KHODADADI *et al.*, 2024).

Apesar do forte suporte pré-clínico, as evidências clínicas ainda são escassas e não conclusivas. Uma revisão sistemática da Cochrane encontrou apenas quatro ensaios clínicos randomizados que avaliaram canabinoides (THC, dronabinol e nabilona) em pacientes com demência. Esses estudos tinham um número pequeno de participantes e uma curta duração, o que limita suas conclusões. (BOSNJAK KUHARIC *et al.*, 2021).

5.3.1. Mecanismos de ação dos canabinoides na doença de Alzheimer

Os canabinoides têm inúmeras propriedades para agir na Doença de Alzheimer (DA), desde a modulação neuroimune até a redução da neuroinflamação, otimização da neurotransmissão e estimulação das vias de neuroproteção. Esses efeitos foram previamente observados em experimentos pré-clínicos (YANG *et al.*, 2022; SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2024). Para entender essa ação múltiplas, devemos pontuar como os canabinoides, como o canabidiol (CBD) e o -tetraidrocanabinol (THC), atuam em diferentes frentes:

- Modulação neuroimune: Ativa as células de defesa do cérebro (micróglia), ao agir no receptor CB2, o que pode reduzir a ativação dos astrócitos e a neuroinflamação, o que melhora a cognição em modelos de Alzheimer (SOBUE *et al.*, 2024). Agonistas seletivos do CB2, por exemplo, atenuam os marcadores de astrocitose e mediam um efeito favorável na resposta imune glial (TYRAKIS *et al.*, 2024; KAMARUZZAMAN *et al.*, 2023; SOBUE *et al.*, 2024).
- Combatendo a Patologia de β -Amiloide e Tau: Canabinoides como CBD, CBDA e THCA reduzem a deposição de placas de β -Amiloide a hiperfosforilação de tau em modelos animais, levando a uma melhoria na função cognitiva (DUAN *et al.*, 2025). Esses efeitos parecem estar ligados à modulação direta da homeostase

do cálcio neuronal e às propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras desses compostos (DUAN *et al.*, 2025).

- Redução da Hiperexcitabilidade Neuronal: O CBD tem a capacidade de potencializar receptores glicinérgicos (GlyR) no hipocampo, reduzindo a hiperatividade neuronal associada à DA e melhorando o desempenho cognitivo (JIN *et al.*, 2025). Além disso, a combinação de THC e CBD reduz os níveis extracelulares de glutamato, o que pode ajudar a prevenir a excitotoxicidade, um mecanismo central na patofisiologia da doença (SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2024).
- Aumento da Fagocitose de β -Amiloide: O CBD age ativando os canais TRPV2 em micróglias, o que promove a fagocitose (limpeza) de β -AmiloideEssa ação também melhora a função mitocondrial, reduz a neuroinflamação e induz a autofagia (YANG *et al.*, 2022).
- Modulação da Neurotransmissão Colinérgica: O CBD pode aumentar a produção de acetilcolina (ACh), um neurotransmissor crucial para a memória, e modular a distribuição de células linfoides (ILC2) no sistema nervoso central, contribuindo para a melhora cognitiva e a redução de placas senis (KHODADADI *et al.*, 2024).

Tabela 2 - Principais canabinoides e seus efeitos

Mecanismo de Ação Central	Canabinoide Envolvido	Efeito Fisiológico Principal	Evidência Científica (Autor, ano)
Modulação Neuroimune e Anti-inflamatória	CBD, CBDA, THCA	Redução da ativação microglial e atenuação da neuroinflamação	(TYRAKIS <i>et al.</i> , 2024)
Combate à Agregação Patológica	THC, CBD	Diminuição da deposição da placa β -amiloide e da patologia Tau, resultando em melhora da função cognitiva	(DUAN <i>et al.</i> , 2025)
Suporte à Neurotransmissão Colinérgica	CBD	Aumento da sinalização de acetilcolina no cérebro, com potencial de melhorar a função colinérgica	(KHODADADI <i>et al.</i> , 2024)

Neuroproteção contra Estresse Oxidativo	CBD, THC	Propriedades antioxidantes que inibem a toxicidade e protegem contra o estresse oxidativo	(ABATE; UBERTI, 2021)
Otimização da Neurotransmissão (Modulação de Receptores)	CBD	Potencializa a função de receptores de glicina, o que pode atenuar o declínio cognitivo e modular o glutamato	(JIN <i>et al.</i> , 2025; SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ <i>et al.</i> , 2024)
Ativação de Receptores Microgliais Centrais	CB2 Agonistas	Estimulação do Receptor Tipo 2 (CB2R) em astrócitos e micróglia para melhorar o clearance de placas beta e reduzir a neuroinflamação	(SOBUE <i>et al.</i> , 2024)

5.3.2. Potencial dos Canabinoides na Modulação dos Sintomas Neuropsiquiátricos na DA

A literatura científica recente sugere que os canabinoides, tanto naturais (como o THC e o CBD) quanto sintéticos (como o dronabinol e a nabilona), podem ter efeitos benéficos sobre os sintomas neuropsiquiátricos (NPS) em pacientes com doença de Alzheimer (DA). Meta-análises e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados indicam que os canabinoides promovem melhorias em escalas de avaliação, como a Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) e a Neuropsychiatric Inventory (NPI), sem um aumento significativo de eventos adversos graves (RUTHIRAKUHAN *et al.*, 2019; BAHJI *et al.*, 2020; BROERS *et al.*, 2024).

Evidências emergentes indicam que o CBD pode ser particularmente eficaz no manejo da agitação e ansiedade (BROERS *et al.*, 2024), enquanto o THC pode ter aplicações mais relevantes para dor, espasticidade e distúrbios do apetite (BROERS *et al.*, 2024).

Apesar disso, o efeito terapêutico dos canabinoides parece ser mais consistente em pacientes com quadros de demência mais avançada e em doses mais elevadas. No entanto, não há consenso sobre as diferenças de resposta com base no subtipo de demência, sexo ou faixa etária (BAHJI *et al.*, 2020). Em termos de segurança, a sedação é o efeito adverso mais comum, especialmente com derivados do THC, mas sem levar a um aumento expressivo nas taxas de descontinuação do tratamento (BROERS *et al.*, 2024; BAHJI *et al.*, 2020).

5.3.3. Riscos no uso de *Cannabis* na doença de Alzheimer

No panorama atual da pesquisa, verifica-se que não existe uma dosagem de canabinoides estabelecida e formalmente recomendada para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA) por sociedades médicas ou diretrizes clínicas reconhecidas. Diante dessa lacuna, a literatura disponível se apoia majoritariamente em estudos pré-clínicos, ensaios clínicos de pequena escala e revisões sistemáticas. Estes trabalhos avaliam diversas formulações e concentrações de canabinoides (como o tetraidrocanabinol – THC, canabidiol – CBD, dronabinol e nabilona), mas não conseguem gerar um consenso robusto sobre a dose ideal, sua eficácia clínica ou o perfil de segurança (BOSNJAK KUHARIC *et al.*, 2021; BROERS *et al.*, 2024; BAHJI *et al.*, 2020).

A revisão sistemática da Cochrane enfatiza que os dados disponíveis são de baixa qualidade, heterogêneos e insuficientes para endossar qualquer dose específica de canabinoides para o tratamento da DA (BOSNJAK KUHARIC *et al.*, 2021). De forma geral, diretrizes clínicas, embora focadas em pacientes oncológicos, ressaltam a necessidade de mais evidências de alta qualidade para o uso de canabinoides para manejo de sintomas, fora de náuseas e vômitos refratários (BRAUN *et al.*, 2024).

A ausência de dosagem padronizada é uma limitação crucial para a translação clínica. Para elucidar essa questão e pavimentar o caminho para a terapêutica, futuros estudos devem se concentrar em identificar a correta dosagem terapêutica e o momento de início do tratamento (ABATE *et al.*, 2021).

5.4. Canabinoides e outras demências

O papel terapêutico dos compostos da *Cannabis* no tratamento de patologias neurodegenerativas como a Demência com Corpos de Lewy (DCL), a Demência Frontotemporal (DFT) e a Demência Vascular (DV) permanece, inegavelmente, incerto e ainda não está formalmente estabelecido na prática clínica, conforme o atual consenso da literatura (BOSNJAK KUHARIC *et al.*, 2021; BAHJI *et al.*, 2020; BROERS *et al.*, 2024).

Para elucidar essa questão, observa-se uma importante lacuna metodológica: a maioria dos estudos clínicos sobre o uso de canabinoides em demências concentra-se predominantemente em pacientes com Doença de Alzheimer (DA). Consequentemente,

há uma notável escassez de dados específicos e robustos sobre a DCL, a DFT ou a DV. Os poucos ensaios clínicos randomizados disponíveis, por sua vez, caracterizam-se por serem pequenos, de curta duração e heterogêneos, incluindo quase que exclusivamente pacientes com DA e apenas alguns casos isolados de demência mista (BOSNJAK KUCHARIC *et al.*, 2021; BAHJI *et al.*, 2020; BROERS *et al.*, 2024).

Uma área com indícios promissores reside no manejo dos Sintomas Comportamentais e Psicológicos das Demências (BPSD), como agitação, agressividade e distúrbios do sono. Há evidências preliminares que sinalizam a segurança e a potencial eficácia de formulações contendo THC e CBD em pacientes com demência avançada. Essa potencialidade é observada independentemente do subtipo, abrangendo inclusive casos de demência mista. Os efeitos clínicos observados incluem melhora na agitação, na ansiedade, na qualidade do sono e até mesmo na facilitação do cuidado, com um perfil de segurança considerado aceitável em populações idosas e polimedicadas (BROERS *et al.*, 2024; PAUTEX *et al.*, 2022).

Apesar desses indícios promissores, a baixa qualidade metodológica dos estudos, aliada à heterogeneidade dos resultados, não permite, ainda, a formulação de conclusões definitivas sobre a eficácia ou a emissão de uma recomendação formal para o uso. É crucial ressaltar que as evidências atuais não indicam que os canabinoides promovam uma melhora significativa da função cognitiva em qualquer subtipo de demência; os benefícios parecem estritamente restritos ao manejo dos sintomas comportamentais e psicológicos (BOSNJAK KUCHARIC *et al.*, 2021; BAHJI *et al.*, 2020; BROERS *et al.*, 2024).

Em síntese, para guiar a prática clínica de forma ética e baseada em evidências, o uso da *Cannabis* ou de canabinoides no tratamento da DCL, DFT e DV carece de um respaldo clínico robusto. O benefício potencial parece ser estritamente limitado ao manejo de sintomas comportamentais em casos avançados e (BOSNJAK KUCHARIC *et al.*, 2021; BAHJI *et al.*, 2020; BROERS *et al.*, 2024).

5.5. Doença de Parkinson

O interesse clínico no uso de *Cannabis* como tratamento para a Doença de Parkinson (DP) tem crescido devido a relatos de pacientes que usam a substância para aliviar sintomas motores, problemas de sono e dor. No entanto, a grande maioria desses

dados vem de estudos observacionais e pesquisas de opinião, com uma clara escassez de ensaios clínicos randomizados controlados (ECRs) de alta qualidade (BUHMANN *et al.*, 2019)

Para entender melhor esse potencial terapêutico, a pesquisa se concentra nos mecanismos de ação no sistema endocanabinoide (SEC), cuja expressão densa nos gânglios basais o posiciona como um modulador central do controle motor (BEHL *et al.*, 2020; BUHMANN *et al.*, 2019).

5.5.1. Mecanismos de Ação

O potencial terapêutico dos canabinoides na Doença de Parkinson (DP) é caracterizado por uma modulação complexa da neurotransmissão. No controle motor, os antagonistas do receptor CB1 oferecem um mecanismo de ação promissor, e a hiperatividade nos gânglios basais associada à bradicinesia está ligada à desregulação do receptor. Bloquear este receptor, por antagonistas específicos ou canabinoides como o tetrahydrocannabivarina (THCV), mostrou potencial em estudos pré-clínicos para melhorar os sintomas motores e aliviar as discinesias induzidas por levodopa, sugerindo que o tratamento mais adequado provavelmente seja o antagonismo do CB1 em vez de sua ativação (Behl *et al.*, 2020).

No entanto, o receptor CB2, predominante nas células do sistema imunológico, pode representar um bom alvo para neuroproteção (Ayerra *et al.*, 2025). A ativação do CB2 por agonistas ou o bloqueio da enzima MAGL leva à regulação negativa da degeneração nigroestriatal e seu impacto na inibição da inflamação e infiltração de linfócitos T no cérebro, estabelecendo sua relevância no tratamento da DP. No entanto, a maioria dos estudos clínicos não demonstrou um benefício clinicamente comprovado para os sintomas motores; a maioria dos estudos relatou uma redução nas discinesias induzidas por levodopa (Buhmann *et al.*, 2019).

O canabidiol (CBD) destaca-se sobretudo no tratamento de sintomas não motores, como distúrbio comportamental do sono REM e psicose associada à DP, com bons resultados em avaliações psiquiátricas e baixa incidência de eventos adversos (Buhmann *et al.*, 2019; Velayudhan *et al.*, 2024). Em contraste, o THC e seus derivados exigem cautela pela maior propensão a psicose e quedas, sobretudo em pacientes idosos. Portanto, apesar do potencial sugerido nos estudos pré-clínicos, a

recomendação de rotina para uso de canabinoides na DP ainda não é fundamentada clinicamente, exceto para uso do CBD em casos selecionados envolvendo sintomas não motores ou discinesias refratárias (Buhmann *et al.*, 2019; Velayudhan *et al.*, 2024).

5.6. Uso de Canabinoides em outras Doenças Neurológicas

O canabidiol (CBD) e outros canabinoides têm sido amplamente investigados no manejo de doenças neurológicas em pacientes idosos, com foco principalmente na dor crônica, espasticidade na esclerose múltipla, epilepsias refratárias e sintomas neuropsiquiátricos. Apesar do aumento na prescrição e interesse, as evidências permanecem limitadas e heterogêneas, exigindo uma consideração cuidadosa dos riscos e benefícios, especialmente na população idosa (Levy, 2020; Abuhasira *et al.*, 2019; Wolfe *et al.*, 2023; Kansagara *et al.*, 2024; Lopes-Júnior *et al.*, 2023).

5.6.1. Esclerose Múltipla (EM)

Na EM, Nabiximols (THC/CBD) é aprovado em vários países para tratar espasticidade moderada a grave e dor neuropática associada, com evidências de eficácia em escore subjetivo de espasticidade e redução da dor (Kansagara *et al.*, 2024; Abuhasira *et al.*, 2019). Alguns estudos também sugerem benefícios sobre a frequência urinária, porém outros sintomas permanecem sem respaldo consistente de dados (Levy, 2020).

5.6.2. Epilepsia

O CBD já foi reconhecido, aprovado e estabelecido e, especificamente, disponível para convulsões originárias de síndromes refratárias como Dravet, Lennox-Gastaut e convulsões relacionadas à Esclerose Tuberosa (Kansagara *et al.*, 2024; Abuhasira *et al.*, 2019). Há uma alta confiança em uma redução $\geq 50\%$ nas convulsões, no entanto, o risco de eventos adversos, incluindo diarreia e interações medicamentosas (principalmente via enzimas CYP450), exige uma vigilância cuidadosa, particularmente em combinação com anticonvulsivantes (Kansagara *et al.*, 2024)

5.6.3. Distúrbios do Movimento e Doença de Huntington

Além da doença de Parkinson, onde o CBD pode ajudar nos sintomas psicóticos e na qualidade do sono, Nabiximols e Nabilone são investigados como adjuvantes nas discinesias da doença de Huntington, ainda sem benefícios claros e consistentes em ensaios controlado. Na distonia, estudos controlados com CBD não mostraram melhorias clínicas relevantes nos movimentos anormais (Wolfe *et al.*, 2023).

5.7. Posologia em Patologias Neurodegenerativas

Há uma notável falta de consenso clínico e da reconhecida escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados (RCTs) que atestem definitivamente a eficácia e segurança dos canabinoides em patologias neurodegenerativas. Dessa forma não há uma padronização das posologias deste fármaco. A seguir falaremos sobre as posologias de Parkinson e Alzheimer e demências relacionadas.

5.7.1. Doença de Parkinson

O manejo posológico segue o princípio "Start Low, Go Slow, Stay as Low as Possible", com doses iniciais de 5 mg THC e 10-20 mg CBD por dia, divididas em 3 doses. A titulação ocorre em incrementos de 5 mg a cada 3 dias, atingindo doses terapêuticas de 5-30 mg de THC e 10-60 mg de CBD diários. A mediana documentada em prática clínica é de 20 g/mês com proporção THC:CBD de 1:0,4 a 1:4, preferencialmente via sublingual em formato de óleo (Abuhasira *et al.*, 2019; Goldberg *et al.*, 2023).

Para sintomas motores (tremor, rigidez, bradicinesia), recomenda-se THC-predominante ou combinação 1:1-1:2 (THC:CBD) em doses de 10-25 mg THC/dia. Para distúrbios do sono, CBD-predominante em 20-100 mg/dia à noite. Para sintomas não-motores (dor, depressão, ansiedade), CBD-predominante (50-300 mg/dia) e para psicose, CBD puro em 75-300 mg/dia conforme documentado em ensaios clínicos (Patricio *et al.*, 2020; Behl *et al.*, 2020).

5.7.2. Doença de Alzheimer e Demências Relacionadas

O esquema mais bem documentado utilizou extrato de *Cannabis Sativa* padronizado com 10 mg THC/mL e 20 mg CBD/mL em proporção 1:2 (THC:CBD). Dose

inicial: 7,2 mg THC e 14,4 mg CBD por dia divididos em 3 doses (2,4 mg/4,8 mg por dose), administrados via sublingual em alimento (queijo fresco ou gelatina). Titulação: aumento gradual conforme avaliação de benefício. Dose média final após 13 meses: 12,4 mg THC e 24,8 mg CBD por dia, com amplitude de 9,6-15,6 mg THC e 19,2-31,2 mg CBD (Pautex *et al.*, 2022).

Para sintomas comportamentais e psicológicos (BPSD), utilizou-se THC:CBD 1:2 em doses de 7-20 mg THC/dia, resultando em redução do Inventário de Agitação Cohen-Mansfield (CMAI) de 85 para 54 pontos e redução em sintomas neuropsiquiátricos (NPI) de 71 para 34 pontos (Pautex *et al.*, 2022). Para rigidez e espasticidade, formulações THC-predominantes ou 1:1 em 12-20 mg THC/dia reduziram UPDRS item 22 de 3,3 para 2,1. Para sintomas noturnos, preferem-se formulações CBD-predominantes com 20-50 mg CBD à noite (Broers & Bianchi, 2024).

5.7.3. Diretrizes Gerais em Patologias Neurodegenerativas

A seleção da formulação deve ser criteriosa. Combinação THC-predominante + CBD-predominante para dor não-neuropática crônica, anorexia, espasticidade, Parkinson e cuidados paliativos. CBD-predominante unicamente para dor neuropática crônica, distúrbios do sono, TEPT e sintomas psicóticos.

O CBD puro tem biodisponibilidade oral de 13-19%, que aumenta até 5 vezes com alimentos lipídicos. A via sublingual aumenta bioavaliabilidade sem metabolismo de primeira passagem. CBD é metabolizado hepaticamente via CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP1A2, sendo inibidor potente destes sistemas com risco de interações medicamentosas em polimedicados (Bansal *et al.*, 2023).

5.8. Riscos e Efeitos Adversos Gerais da *Cannabis* e Canabinoides

Sintomas como tontura, sedação, euforia, alterações de humor, ansiedade e paranoia estão diretamente associadas ao uso de produtos derivados de THC (tetraidrocanabinol). O THC pode produzir sintomas psicóticos, incluindo alucinações e delírios, e aumentar a gravidade de transtornos psicóticos preexistentes quando consumido em altas doses (KANSAGARA *et al.*, 2025; GORELICK, 2023). O consumo crônico é um fator de risco para comprometimento cognitivo (memória, atenção, coordenação motora), depressão, mania e tentativas de suicídio (GORELICK, 2023).

A avaliação dos efeitos sistêmicos da *Cannabis* revela implicações em diversos sistemas orgânicos. No sistema cardiovascular, a substância tipicamente induz taquicardia e hipotensão ortostática e, em situações raras, pode desencadear arritmias cardíacas, especialmente em indivíduos que já apresentam condições cardíacas preexistentes (BRAUN *et al.*, 2024; PAGE *et al.*, 2020). Diante desses achados, é crucial que os clínicos monitorem cuidadosamente pacientes com histórico cardiovascular.

Adicionalmente, o trato gastrointestinal também reage ao uso, sendo comum que os usuários relatem náusea, vômitos e boca seca. O uso crônico da *Cannabis* pode evoluir para a síndrome de hiperêmese canabinoide, uma condição clinicamente reconhecida por seus ciclos de vômitos intensos e dor abdominal (BRAUN *et al.*, 2024). Tais sintomas tendem a melhorar com a adoção de banhos quentes e se resolvem completamente com a abstinência (BRAUN *et al.*, 2024). É importante notar que o canabidiol (CBD), especificamente, pode provocar diarreia em certos pacientes (SOLMI *et al.*, 2023).

Em relação ao sistema hepático, em doses altas em particular (acima de 300 mg/dia) de CBD, o sistema hepático pode experimentar aumento da atividade das enzimas hepáticas (transaminases) e raras lesões hepáticas (SOLMI *et al.*, 2023). Entretanto os dados disponíveis sugerem que esses efeitos são geralmente reversíveis após a redução da dose ou a descontinuação do tratamento (SOLMI *et al.*, 2023).

Por fim os idosos como dos pacientes mais frágeis, devem receber cuidado especial, uma vez que a sedação e tontura induzidas por *Cannabis* elevam significativamente os riscos de quedas (KANSAGARA *et al.*, 2025).

5.9. Interações entre Canabinoides e Fármacos: Relevância Clínica

A *Cannabis*, em particular seus principais canabinoides, o -tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), apresenta interações medicamentosas relevantes. Tais interações ocorrem, principalmente, pela inibição de enzimas do sistema citocromo P450 (CYP), como CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, além das enzimas de conjugação UGT1A9 e UGT2B7 (BANSAL *et al.*, 2023; PAGE *et al.*, 2020; BRAUN *et al.*, 2024; NACHNANI *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, a farmacocinética de diversos fármacos pode ser alterada, elevando o risco de eventos adversos. Esse perigo é particularmente relevante em medicamentos com um índice terapêutico estreito, nos quais pequenas variações na concentração plasmática podem causar toxicidade.

A seguir, serão detalhadas as principais interações clinicamente descritas, com base na literatura científica atual:

- Anticoagulantes: O THC e o CBD são inibidores da enzima CYP2C9 (BANSAL *et al.*, 2023), o que diminui o metabolismo da varfarina. Por consequência, há um aumento do risco de níveis supratherapêuticos e, consequentemente, de sangramento (NACHNANI *et al.*, 2024). O mesmo mecanismo pode elevar as concentrações de anticoagulantes orais diretos e do clopidogrel (NACHNANI *et al.*, 2024). Dessa forma, é fundamental que haja uma monitorização rigorosa do INR (Índice Internacional Normalizado) e, em alguns casos, a consideração de alternativas, como a heparina, a qual não é metabolizada pelo sistema CYP (BRAUN *et al.*, 2024; NACHNANI *et al.*, 2024).
- Imunossuppressores: Medicamentos como tacrolimus e sirolimus são metabolizados pela enzima CYP3A4. Assim, o uso concomitante de *Cannabis* pode aumentar seus níveis séricos, o que eleva o risco de toxicidade (BRAUN *et al.*, 2024; NACHNANI *et al.*, 2024).
- Antiepilépticos: A coadministração de *Cannabis* com anticonvulsivantes metabolizados pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4, como clobazam, diazepam e fenitoína, pode levar a um aumento da concentração plasmática, com risco de sedação excessiva ou toxicidade (PAGE *et al.*, 2020).
- Quimioterápicos: Embora as evidências atuais apontem para uma baixa probabilidade de interações clinicamente relevantes com agentes antineoplásicos, existe um potencial teórico de aumento da toxicidade ou diminuição da eficácia em drogas metabolizadas por CYPs (BRAUN *et al.*, 2024). No entanto, a escassez de estudos clínicos controlados impede a extrapolação para todas as preparações de *Cannabis*, indicando a necessidade de futuras pesquisas que possam elucidar essas interações de forma mais precisa (BRAUN *et al.*, 2024).

- Outros Medicamentos: A *Cannabis* pode potencializar os efeitos de benzodiazepínicos, estatinas (exceto pravastatina e rosuvastatina), bloqueadores de canais de cálcio, inibidores de PDE5, antidepressivos tricíclicos, opioides e outros depressores do SNC (PAGE *et al.*, 2020), o que pode levar a um aumento de sedação, depressão respiratória ou alterações hemodinâmicas (NACHNANI *et al.*, 2024).
- Indutores e Inibidores de CYP: Fármacos que induzem as enzimas CYP (como carbamazepina, fenitoína e rifampicina) podem reduzir as concentrações de THC e CBD. Em contrapartida, inibidores enzimáticos (fluoxetina, ritonavir, azóis e macrolídeos) podem aumentá-las (PAGE *et al.*, 2020). Por essa razão, faz-se necessário o ajuste de dose e uma monitorização clínica cuidadosa em casos de uso concomitante (PAGE *et al.*, 2020).
- Interações com UGT1A9/UGT2B7: A *Cannabis* pode aumentar as concentrações de medicamentos metabolizados pelas enzimas UGT1A9 e UGT2B7, tais como o acetaminofeno, a canagliflozina, a dapagliflozina, o valproato, o regorafenibe e o sorafenibe (PAGE *et al.*, 2020). Assim, o risco de toxicidade também se eleva (BRAUN *et al.*, 2024).

Em síntese, as interações medicamentosas da *Cannabis* são predominantemente mediadas pela inibição das enzimas CYP e UGT. Tais interações possuem maior relevância clínica em medicamentos de índice terapêutico estreito, incluindo anticoagulantes, imunossuppressores e anticonvulsivantes (BANSAL *et al.*, 2023; PAGE *et al.*, 2020; BRAUN *et al.*, 2024; NACHNANI *et al.*, 2024).

Com base no que já foi observado, uma avaliação laboratorial rigorosa e ajustes de dose com base nos requisitos clínicos são necessários principalmente em casos de polifarmácia. A possibilidade de substituição por alternativas terapêuticas menos interativas deve ser contemplada pelo pessoal médico, especialmente quando o risco de interação é significativamente alto. Finalmente, uma compreensão profunda desses mecanismos é de suma importância para a segurança do paciente e a maximização da utilização terapêutica dos derivados de *Cannabis*.

Tabela 3 Interações medicamentosas da *Cannabis*: mecanismos e manejo clínico essencial.

Classe de Fármaco	Mecanismo Principal	Consequência Clínica Chave	Manejo Clínico Essencial	Referências
Anticoagulantes (Varfarina, Clopidogrel)	Inibição da CYP2C9 pelo THC/CBD, diminuindo o metabolismo.	Aumento do risco de sangramento (níveis supratrapêuticos de varfarina/elevação do INR).	Monitorização rigorosa do INR. Considerar substituição por alternativas não metabolizadas por CYP.	NACHNANI <i>et al.</i> , 2024;
Imunossupressores (Tacrolimus, Sirolimus)	Inibição da CYP3A4 pelo CBD/THC.	Aumento da toxicidade devido a níveis séricos elevados.	Monitorizar níveis séricos do imunossupressor e ajustar a dose.	BRAUN <i>et al.</i> , 2024; NACHNANI <i>et al.</i> , 2024
Antiepiléticos (Clobazam, Fenitoína)	Inibição da CYP2C19 e CYP3A4.	Aumento da concentração plasmática, risco de sedação excessiva ou toxicidade.	Monitorizar sinais clínicos e ajustar a dose do antiepilético.	PAGE <i>et al.</i> , 2020
Depressores do SNC (Opioides, Benzodiazepínicos, Antidepressivos Tricíclicos)	Efeito sinérgico no Sistema Nervoso Central.	Potencialização da sedação, risco de depressão respiratória.	Avaliar a necessidade de dose menor ou substituição. Orientar o paciente sobre os riscos.	PAGE <i>et al.</i> , 2020; NACHNANI <i>et al.</i> , 2024
Fármacos Metabolizados por UGT (Acetaminofeno, Valproato)	Inibição das enzimas de conjugação UGT1A9 e UGT2B7.	Aumento do risco de toxicidade do medicamento.	Monitorizar a função hepática e/ou níveis séricos.	PAGE <i>et al.</i> , 2020; BRAUN <i>et al.</i> , 2024

5.10. Barreiras ao Uso e Implicações para a Prática

O uso de *Cannabis* medicinal enfrenta desafios científicos, regulatórios e sociais, mesmo no contexto de crescente interesse global e avanços na legislação em várias regiões do mundo (Vieira *et al.*, 2020). As práticas clínicas continuam limitadas pela falta de evidências robustas, bem como pela falta de preparo dos profissionais de saúde e pela ausência de padronização dos produtos, o que resulta em desafios legais para a pesquisa e prescrição, além de insegurança para profissionais e pacientes (Garcia & Barbosa Neto, 2023).

A limitação da base de evidências sobre a eficácia e a segurança da *Cannabis* medicinal constitui uma das principais barreiras à adoção clínica. Grande parte dos estudos é composta por ensaios clínicos com amostras reduzidas, de curta duração e com heterogeneidade significativa quanto aos produtos avaliados, doses, vias de

administração e grupos populacionais, especialmente idosos e pessoas com comorbidades (Wolfe *et al.*, 2023).

Em termos legais, a *Cannabis* é caracterizada por contradições, dependendo do país e, às vezes, no próprio território nacional, como é o caso dos Estados Unidos (Page *et al.*, 2020). A classificação legal restritiva, geralmente como uma substância ilícita, dificulta o avanço da pesquisa, o acesso a produtos padronizados e a implementação de ensaios clínicos de alta qualidade, além de perpetuar tanto o estigma social quanto o legal (Garcia & Barbosa Neto, 2023).

Em muitos sistemas de saúde, a falta de capacitação específica entre os profissionais representa um entrave adicional (Vieira *et al.*, 2020). Menos de um terço dos oncologistas, por exemplo, sentem-se aptos a recomendar *Cannabis* medicinal, reflexo da ausência de formação adequada e de diretrizes clínicas baseadas em evidências de qualidade (Page *et al.*, 2020).

Pacientes também enfrentam desafios consideráveis para dialogar sobre o uso de *Cannabis* com seus médicos, motivados pelo receio de julgamento, baixa expectativa em relação ao conhecimento do profissional e medo de possível punição legal (Erga *et al.*, 2022). A relutância dos próprios pacientes em informar o uso extraoficial de derivados da *Cannabis* é uma barreira adicional para o acompanhamento seguro e personalizado (Erga *et al.*, 2022).

Outro aspecto crítico é a padronização dos produtos disponíveis no mercado, que ainda é insuficiente e marcada por variabilidade significativa nas doses e concentrações de canabinoides, principalmente em países nos quais não há regulamentação federal (Page *et al.*, 2020). Isso dificulta a prescrição segura, pois os riscos de reações adversas e complicações graves são potencialmente ampliados por produtos adulterados, contaminados ou de composição incerta (Garcia & Barbosa Neto, 2023).

Populações vulneráveis, como idosos, gestantes, lactantes, adolescentes e pacientes com múltiplas comorbidades, apresentam riscos elevados para efeitos adversos e interações medicamentosas, exigindo ainda maior cautela e acompanhamento (Wolfe *et al.*, 2023). Os idosos, especialmente, têm maior incidência de quedas, sedação, tonturas e complicações cardiovasculares, enquanto gestantes e

lactantes podem comprometer o desenvolvimento fetal e neonatal devido à exposição prolongada ao THC (Garcia & Barbosa Neto, 2023).

Considerando este cenário, recomenda-se uma abordagem baseada em evidências, comunicação aberta e sem julgamentos entre profissionais e pacientes, e a individualização do manejo terapêutico (Garcia & Barbosa Neto, 2023). O desenvolvimento de diretrizes clínicas específicas, treinamento especializado, protocolos de monitoramento de eventos adversos e a padronização de produtos são estratégicos para melhorar a prática clínica e garantir maior segurança ao paciente (Page *et al.*, 2020).

6. Conclusão

A análise crítica da literatura sobre a aplicação da *Cannabis* medicinal em doenças neurodegenerativas em idosos revela uma dicotomia marcante entre o vasto potencial observado em estudos pré-clínicos e a fragilidade das evidências clínicas disponíveis. De fato, Tyrakis *et al.* (2024), Abate *et al.* (2021), Jin *et al.* (2025) e Kamaruzzaman *et al.* (2023) demonstram, em modelos animais, mecanismos promissores de neuroproteção, como a redução da deposição de β -amiloide e tau, e a modulação de vias neuroinflamatórias. Essa perspectiva é reforçada pelo papel crucial do sistema endocanabinoide na fisiopatologia dessas doenças, conforme detalhado por Behl *et al.* (2020), Simankowicz *et al.* (2025) e Maccarrone *et al.* (2023), sugerindo que os canabinoides podem ser alvos ideais para novas intervenções farmacológicas (Behl *et al.*, 2020).

Diante desse potencial, a transposição desses achados para a prática clínica, no entanto, encontra-se consideravelmente limitada (Levy *et al.*, 2020; Wolfe *et al.*, 2023). A maioria dos estudos clínicos existentes é de pequena escala, de curta duração e com metodologias heterogêneas, conforme documentado por Bosnjak Kuharic *et al.* (2021), Abuhasira *et al.* (2019) e Broers *et al.* (2024). Isso impede a generalização de seus resultados, como evidenciado por revisões sistemáticas, Bosnjak Kuharic *et al.* (2021) e Bahji *et al.* (2020) confirmam que o uso de canabinoides para o manejo de sintomas cognitivos e comportamentais na demência ainda carece de suporte robusto de evidências de alta certeza. Embora Ruthirakuhan *et al.* (2019), Broers *et al.* (2024) e

Moussa *et al.* (2023) relatam melhora em sintomas como agitação e distúrbios comportamentais, a magnitude do efeito tende a ser modesta) e frequentemente acompanhada por eventos adversos.

Os desafios terapêuticos impostos pela população idosa são substanciais e não podem ser ignorados. A presença de polifarmácia, as alterações farmacocinéticas relacionadas à idade e o maior risco de eventos adversos como sedação, tontura e aumento de quedas demandam uma abordagem clínica extremamente cautelosa. É crucial notar que os efeitos adversos no sistema nervoso central, como tontura e sonolência, estão entre os mais comuns em pacientes idosos. A falta de padronização dos produtos no mercado e a escassez de ensaios clínicos controlados e de alta qualidade voltados especificamente para esse grupo etário criam um ambiente de incerteza para a tomada de decisões terapêuticas.

Considerando esse cenário, o uso da *Cannabis* medicinal em idosos deve ser encarado como uma terapia de segunda linha, de caráter adjuvante e estritamente individualizado, reservada para casos em que as terapias convencionais se mostram ineficazes ou causam efeitos adversos intoleráveis (Abuhasira *et al.*, 2019; Brucki *et al.*, 2021). Para que a *Cannabis* medicinal possa ser plenamente integrada à prática clínica e aproveitar seu potencial, torna-se imprescindível que futuras pesquisas superem as limitações atuais, com o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados, de maior escala e duração, que avaliem rigorosamente o perfil de eficácia e segurança em populações geriátricas (Abuhasira *et al.*, 2019; Brucki *et al.*, 2021; Levy *et al.*, 2020).

Tabela 4 - Síntese: Potencial Terapêutico vs. Limitações Clínicas CBD/THC em idosos

Eixo de Análise	Aspecto Principal	Detalhamento dos Achados	Fundamentação (Citação Direta)
I. Potencial Neuroprotetor (Pré-Clínico)	Mecanismos Promissores	Estudos em modelos animais demonstram redução da deposição de – β -amiloide e proteína tau.	Tyrakis <i>et al.</i> (2024), Abate <i>et al.</i> (2021) e Jin <i>et al.</i> (2025).
	Alvo Farmacológico	O sistema endocanabinoide desempenha um papel crucial na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, sendo um alvo ideal para novas intervenções.	Behl <i>et al.</i> (2020), Simankowicz <i>et al.</i> (2025) e

			Maccarrone <i>et al.</i> (2023).
	Fragilidade Clínica	A transposição dos achados pré-clínicos para a prática é limitada pela fragilidade das evidências em humanos (pequena escala, heterogeneidade).	Levy <i>et al.</i> (2020) e Wolfe <i>et al.</i> (2023).
II. Limitações e Riscos em Idosos	Qualidade da Evidência	A certeza da evidência (confiança nos resultados) para a maioria das indicações é classificada como baixa ou muito baixa (<i>low</i> ou <i>very low certainty</i>).	Braun <i>et al.</i> (2024), Kansagara <i>et al.</i> (2025) e Velayudhan <i>et al.</i> (2024).
	Eventos Adversos (EAs) Comuns	EAs no Sistema Nervoso Central (SNC), como tontura/vertigem e sonolência/fadiga, estão entre os mais frequentes em pacientes idosos.	Abuhasira <i>et al.</i> (2019) e Levy <i>et al.</i> (2020).
	Risco Ampliado	A polifarmácia e as alterações farmacocinéticas/farmacodinâmicas relacionadas à idade aumentam o risco de EAs e interações medicamentosas.	Abuhasira <i>et al.</i> (2019), Levy <i>et al.</i> (2020) e Brucki <i>et al.</i> (2021).
III. Implicações para a Prática	Recomendação Clínica	O tratamento deve ser de segunda linha, adjuvante e estritamente individualizado, reservado para casos refratários às terapias convencionais.	Abuhasira <i>et al.</i> (2019), Brucki <i>et al.</i> (2021) e Levy <i>et al.</i> (2020).
	Necessidade Futura	É imprescindível o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados, de maior escala e duração, para superar as limitações de evidência atuais.	Abuhasira <i>et al.</i> (2019) e Braun <i>et al.</i> (2024).

7. REFERÊNCIAS

1. ABATE, G.; UBERTI, L. Pharmacological considerations in *Cannabis*-based therapy for neurodegenerative disorders. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 223, p. 107797, 2021.
2. ABUHASIRA, R. *et al.* Medical *Cannabis* for Older Patients—Treatment Protocol and Initial Results. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 11, E1819, 2019.

3. ALIBERTI, M. J. R. *et al.* Mapping the numbers of dementia in Brazil: a Delphi consensus study. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 40, n. 2, e70055, 2025.
4. ALVES, A. D. F. *et al.* Use of phytocannabinoids in animal models of Parkinson's disease: systematic review. **Neurotoxicology**, v. 105, p. 34–44, 2024.
5. AYERRA, L. *et al.* Activation of central cannabinoid type 2 receptors, but not on peripheral immune cells, is required for endocannabinoid-mediated neuroprotection in Parkinson's disease. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 128, p. 600–611, 2025.
6. BAHJI, A.; MEYYAPPAN, A. C.; HAWKEN, E. R. Cannabinoids for the neuropsychiatric symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 65, n. 6, p. 365–376, 2020.
7. BANSAL, S. *et al.* Evaluation of Cytochrome P450-Mediated Cannabinoid-Drug Interactions in Healthy Adult Participants. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 114, n. 3, p. 693–703, 2023.
8. BEHL, T. *et al.* Distinctive evidence involved in the role of endocannabinoid signalling in Parkinson's disease: a perspective on associated therapeutic interventions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6235, 2020.
9. BEHL, T. *et al.* Exploration of Multiverse Activities of Endocannabinoids in Biological Systems. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5734, 2022.
10. BOSNJAK KUCHARIC, D. *et al.* Cannabinoids for the treatment of dementia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, p. CD012820, 2021.
11. BRAUN, I. M. *et al.* *Cannabis* and Cannabinoids in Adults With Cancer: ASCO Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 42, n. 13, p. 1575-1593, 2024.
12. BROERS, B.; BIANCHI, F. Cannabinoids for behavioral symptoms in dementia: an overview. **Pharmacopsychiatry**, v. 57, n. 3, p. 160–168, 2024.
13. BRUCKI, S. M. D. *et al.* Position statement on the use of cannabinoids in dementia by the Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, n. 12, p. 1056-1062, 2021.
14. BUHMANN, C. *et al.* The use of *Cannabis* for Parkinson's disease. **Der Nervenarzt**, v. 90, p. 741–748, 2019.

15. CRAVANAS, B. Jr; FREI, K. The effects of *Cannabis* on hallucinations in Parkinson's disease patients. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 419, p. 117206, 2020.
16. DUAN, F. *et al.* In vivo and in vitro crosstalk among CBD, A β , and endocannabinoid system enzymes and receptors. **European Journal of Pharmacology**, v. 1000, p. 177720, 2025.
17. ERGA, A. H.; MAPLE-GRØDEM, E.; ALVES, G. *Cannabis* use in patients with Parkinson's disease: A systematic review. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 12, p. 2387-2401, 2022.
18. GARCIA, J. B. S.; BARBOSA NETO, J. O. Efeitos adversos do uso dos canabinoides: qual o paradigma de segurança? **BrJP**, v. 6, n. 1, p. 23-28, 2023.
19. GOLDBERG, A. *et al.* Long-term safety of medical *Cannabis* in Parkinson's disease: A retrospective case-control study. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 115, p. 102-106, 2023.
20. GORELICK, D. A. *Cannabis*-Related Disorders and Toxic Effects. **The New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 24, p. 2267-2275, 2023.
21. IANNOTTI, F. A.; DI MARZO, V. The Endocannabinoidomes: Pharmacological Redundancy and Promiscuity, and Multi-Kingdom Variety of Sources and Molecular Targets. **Pharmacological Reviews**, v. 77, n. 4, p. 100070, 2025.
22. JIN, J. *et al.* Cannabidiol ameliorates cognitive decline in 5 $\times$ FAD mouse model of Alzheimer's disease through potentiating the function of extrasynaptic glycine receptors. **Molecular Psychiatry**, v. 30, n. 5, p. 1817-1827, 2025.
23. KAMARUZZAMAN, M. A. *et al.* Regulatory role of the endocannabinoid system on glial cells toward cognitive function in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of animal studies. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1053680, 2023.
24. KANSAGARA, D. *et al.* *Cannabis* or cannabinoids for the management of chronic noncancer pain: Best practice advice from the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 178, n. 5, p. 714-724, 2025.
25. KHODADADI, H. *et al.* Boosting acetylcholine signaling by cannabidiol in a murine model of Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 21, p. 11764, 2024.
26. KUMAR, P. *et al.* Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of *Cannabis Sativa* L.: An overview. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 11, p. 6010-6029, 2021.

27. LEVY, C.; GALENBECK, E.; MAGID, K. *Cannabis* for Symptom Management in Older Adults. **The Medical Clinics of North America**, v. 104, n. 3, p. 471–489, 2020.
28. LOPES-JÚNIOR, D. N. P. S. *et al.* Uso de *Cannabis* e seus derivados no manejo da dor crônica: revisão sistemática. **BrJP**, v. 6, n. 4, p. 454-464, 2023.
29. MACCARRONE, M. *et al.* Goods and Bads of the Endocannabinoid System as a Therapeutic Target: Lessons Learned After 30 Years. **Pharmacological Reviews**, v. 75, n. 5, p. 885-958, 2023.
30. MOUSSA, C. *et al.* Adverse events of medical *Cannabis* in older adults with dementia: a systematic review. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 38, n. 8, e70050, 2023.
31. NACHNANI, R. *et al.* Systematic Review of Drug-Drug Interactions of Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol, and *Cannabis*. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1282831, 2024.
32. PAGE, R. L. *et al.* Medical marijuana, recreational *Cannabis*, and cardiovascular health: A scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 142, n. 10, e131-e152, 2020.
33. PATRICIO, F. *et al.* Cannabidiol as a therapeutic target: evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in Parkinson's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 595635, 2020.
34. 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, 2022.
35. PIERRO NETO, P. A.; PIERRO, L. M. C.; FERNANDES, S. T. *Cannabis*: 12.000 anos de experiências e preconceitos. **BrJP**, v. 6, n. 2, p. S80-S84, 2023.
36. RUTHIRAKUHAN, M. *et al.* Natural and synthetic cannabinoids for agitation and aggression in Alzheimer's disease: a meta-analysis. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 80, n. 2, p. 18r12617, 2019.
37. SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ, N. *et al.* A combination of -tetrahydrocannabinol and cannabidiol modulates glutamate dynamics in the hippocampus of an animal model of Alzheimer's disease. **Neurotherapeutics**, v. 21, n. 5, e00439, 2024.
38. SIMANKOWICZ, P.; STĘPNIEWSKA, J. The Role of Endocannabinoids in Physiological Processes and Disease Pathology: A Comprehensive Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 8, p. 2851, 2025.

39. SOBUE, A. *et al.* Microglial cannabinoid receptor type II stimulation improves cognitive impairment and neuroinflammation in Alzheimer's disease mice by controlling astrocyte activation. **Cell Death & Disease**, v. 15, n. 11, p. 858, 2024.
40. SOLMI, M. *et al.* Balancing Risks and Benefits of *Cannabis* Use: Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials and Observational Studies. **BMJ (Clinical Research Ed.)**, v. 382, n. 1, e0723, 2023.
41. TYRAKIS, P. *et al.* A comprehensive exploration of the multifaceted neuroprotective role of cannabinoids in Alzheimer's disease across a decade of research. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 16, p. 8630, 2024.
42. VELAYUDHAN, L. *et al.* Adverse events caused by cannabinoids in middle aged and older adults for all indications: a meta-analysis of incidence rate difference. **Age and Ageing**, v. 53, n. 1, afae261, 2024.
43. VIEIRA, L. S.; MARQUES, A. E. F.; DE SOUSA, V. A. O uso de *Cannabis Sativa* para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 2, 2020.
44. WOLFE, D. *et al.* Impacts of Medical and Non-Medical *Cannabis* on the Health of Older Adults: Findings From a Scoping Review of the Literature. **PloS One**, v. 18, n. 2, e0281826, 2023.
45. YANG, S. *et al.* Cannabidiol enhances microglial beta-amyloid peptide phagocytosis and clearance via vanilloid family type 2 channel activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5367, 2022.