

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
COORDENAÇÃO DE FARMÁCIA

LAYZA ALVES CORREIA
MARIA HELOÍSA LOPES AUN

O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
MECANISMOS DE AÇÃO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

GOIÂNIA
2025

LAYZA ALVES CORREIA
MARIA HELOÍSA LOPES AUN

**O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
MECANISMOS DE AÇÃO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso da Pontifícia
Universidade Católica de Goiás - Escola de Ciências
Médicas e da Vida, para composição da nota final de
N2 e obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profª Mª Ivanise Correia da Silva Mota

GOIÂNIA
2025

RESUMO

O envelhecimento provoca alterações fisiológicas, psicológicas e morfológicas e aumenta a incidência de doenças crônico-degenerativas, destacando-se a Doença de Alzheimer (DA). Globalmente há cerca de 50 milhões de pessoas com demência, sendo 60% atribuídos à doença. A DA é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, incurável e fatal, caracterizada por perda neuronal e déficits cognitivos que comprometem a autonomia. Tratamentos convencionais, como inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas N-metil D-Aspartato (NMDA) aliviam sintomas, mas não interrompem a neurodegeneração. O canabidiol (CBD), componente não psicoativo da *Cannabis sativa* tem ganhado atenção por propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes, podendo reduzir neuroinflamação e estresse oxidativo, preservar conexões neurais e oferecer uma alternativa terapêutica complementar, menos estigmatizada em comparação ao uso recreativo da planta. O estudo busca analisar a relação entre o uso do CBD e DA, destacando seu potencial terapêutico como tratamento complementar e sua relevância no contexto do envelhecimento. Trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória e qualitativa sobre o uso do CBD na Doença de Alzheimer, com ênfase em seus mecanismos de ação e perspectivas terapêuticas. As pesquisas foram realizadas nas bases SciELO, PubMed e Google Acadêmico. A *Cannabis sativa* contém compostos como o tetrahydrocannabinol (THC) e o CBD, que interagem com o Sistema Endocanabinoide (SEC), regulando funções neurológicas e inflamatórias. O CBD, por não ser psicoativo, destaca-se por seus efeitos neuroprotetores, antioxidantes e anti-inflamatórios. Na DA, o CBD atua reduzindo a formação de placas beta-amiloides, a hiperfosforilação da proteína tau e o estresse oxidativo, preservando neurônios e funções cognitivas; apresentando com isto, benefícios relevantes, com melhora dos sintomas comportamentais e bom perfil de segurança. Além disso, há indícios que possa contribuir para retardar a neurodegeneração e preservar as funções cognitivas. No entanto, ainda são necessários ensaios clínicos mais amplos e de longa duração que comprovem sua eficácia e definam protocolos padronizados de uso, a fim de consolidar o CBD como opção terapêutica complementar no manejo da DA.

Palavras-chaves: Canabidiol; *Cannabis* Medicinal; Doença de Alzheimer; Neuroproteção; Tratamento alternativo.

ABSTRACT

Aging causes physiological, psychological, and morphological changes and increases the incidence of chronic degenerative diseases, most notably Alzheimer's disease (AD). Aging causes physiological, psychological, and morphological changes and increases the incidence of chronic-degenerative diseases, most notably Alzheimer's Disease (AD). Globally, there are approximately 50 million people with dementia, with 60% attributed to the disease. AD is a progressive, incurable, and fatal neurodegenerative disease characterized by neuronal loss and cognitive deficits that compromise autonomy. Conventional treatments, such as acetylcholinesterase inhibitors and NMDA antagonists, alleviate symptoms but do not stop neurodegeneration. Cannabidiol (CBD), a non-psychoactive component of *Cannabis sativa*, has gained attention for its neuroprotective, anti-inflammatory, and antioxidant properties, potentially reducing neuroinflammation and oxidative stress, preserving neural connections, and offering a complementary and less stigmatized therapeutic alternative compared to the recreational use of the plant. This study aims to analyze the relationship between CBD use and AD, highlighting its therapeutic potential as a complementary treatment and its relevance in the context of aging. This is an exploratory and qualitative literature review on the use of CBD in Alzheimer's Disease, with an emphasis on its mechanisms of action and therapeutic perspectives. The research was conducted in the SciELO, PubMed, and Google Scholar databases. *Cannabis sativa* contains compounds such as tetrahydrocannabinol (THC) and CBD, which interact with the Endocannabinoid System (ECS), regulating neurological and inflammatory functions. CBD, being non-psychoactive, stands out for its neuroprotective, antioxidant, and anti-inflammatory effects. In DA, the CBD acts by reducing the formation of beta-amyloid plaques, the hyperphosphorylation of the tau protein, and oxidative stress, thereby preserving neurons and cognitive functions; presenting with this relevant benefits, with improvement of behavioral symptoms and a good safety profile. Furthermore, there is evidence that it may contribute to slowing neurodegeneration and preserving cognitive functions. However, larger and longer-term clinical trials are still needed to prove its effectiveness and define standardized protocols for use, in order to consolidate CBD as a complementary therapeutic option in the management of AD.

Keywords: Canabidiol; Medicinal *Cannabis*; Alzheimer's Disease; Neuroprotection; Therapeutic strategies.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	METODOLOGIA	6
3	DESENVOLVIMENTO	6
3.1	CARACTERIZAÇÃO BOTÂNICA E FITOQUÍMICA DA <i>CANNABIS</i>	7
3.1.1	Tetrahydrocannabinol (THC).....	7
3.1.2	Canabidiol (CBD)	8
3.2	ESPÉCIES DE <i>CANNABIS</i>.....	10
3.3	SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SEC)	12
3.4	DOENÇA DE ALZHEIMER.....	13
3.4.1	Fisiopatologia	14
3.4.2	Sinais e Sintomas	16
3.4.3	Diagnóstico e Tratamento	17
3.5	A DOENÇA E O CANABIDIOL	18
3.6	REGULAMENTAÇÃO DO CBD NO BRASIL	20
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
5	REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural que envolve diversas transformações fisiológicas, psicológicas e morfológicas no organismo humano¹. Estima-se que a população idosa mundial alcance 1,4 bilhão de pessoas até 2030. De acordo com o Ministério da Saúde (MS), o Brasil ocupa a quinta posição no ranking global de envelhecimento populacional e representa um desafio crescente para o sistema de saúde. Nesse cenário, as doenças crônico-degenerativas, como a Doença de Parkinson (DP), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Doença de Huntington (DH), Esclerose Múltipla (EM) e a Doença de Alzheimer (DA), ganham destaque como importantes causas de morbidade e dependência funcional na terceira idade².

A DA é uma enfermidade neurodegenerativa, progressiva, incurável e fatal, caracterizada pela morte de neurônios e consequente comprometimento das funções cognitivas, como memória, atenção, orientação e linguagem. Esses déficits impactam diretamente a autonomia do indivíduo e sua qualidade de vida³. Embora possa se manifestar precocemente, antes dos 65 anos (DA precoce), a forma mais comum da doença está diretamente relacionada ao processo de envelhecimento (DA tardia), a qual é mais incidente e desafiadora para a saúde pública⁴.

O diagnóstico prévio, aliado ao tratamento adequado, é essencial para retardar a progressão da doença e proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente e à sua família. No entanto, os sintomas iniciais são frequentemente confundidos com sinais naturais do envelhecimento, o que compromete sua detecção e, consequentemente, o início precoce da intervenção. Nos estágios mais avançados, os comprometimentos se tornam intensos e evidentes, com acentuada perda das funções cognitivas, dificuldades motoras, alterações de comportamento, agressividade e dependência total para as atividades básicas da vida diária³.

O tratamento convencional da DA se baseia, principalmente, no uso de inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor N-metil D-Aspartato (NMDA), com o objetivo de retardar a evolução da doença e aliviar os sintomas cognitivos e comportamentais. Contudo, essas intervenções ainda não são capazes de interromper o curso da neurodegeneração, o que tem impulsionado a busca por novas abordagens terapêuticas. Nesse contexto, o canabidiol (CBD) tem ganhado destaque na literatura científica por suas propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes, que podem atuar na modulação dos processos fisiopatológicos associados à DA⁵.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo analisar a relação entre o uso do CBD e a DA, destacando seu potencial terapêutico como estratégia complementar no tratamento da doença, especialmente em sua manifestação relacionada ao envelhecimento, aos mecanismos de ação e às perspectivas terapêuticas.

2 METODOLOGIA

Revisão bibliográfica de caráter exploratório e qualitativo, cujo objetivo é reunir, analisar e discutir a produção científica relacionada ao uso do CBD no tratamento da DA, com foco nos mecanismos de ação e nas perspectivas terapêuticas associadas ao seu uso. A pesquisa foi realizada por meio de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas, utilizando as bases de dados SciELO, Google Acadêmico e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores em português: Canabidiol, *Cannabis* medicinal, Doença de Alzheimer, Neuroproteção, Tratamento alternativo; e em inglês: Cannabidiol, Medical *Cannabis*, Alzheimer's disease, Neuroprotection, Therapeutic strategies.

Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2015 e 2025, disponíveis na íntegra e que abordassem de forma direta e substancial o uso do CBD na modulação dos processos fisiopatológicos da DA, incluindo seus efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios e antioxidantes.

Foram excluídos resumos não disponíveis, artigos duplicados, teses, dissertações e notas prévias, relatos de casos isolados, bem como publicações que não tratassem diretamente do tema central proposto ou que apresentassem conteúdo teórico sem embasamento científico robusto e compatível com os objetivos deste trabalho. A análise do material selecionado teve como foco principal a compreensão dos mecanismos de ação do CBD no sistema nervoso central, suas aplicações clínicas potenciais e os desafios enfrentados pela ciência e pela prática médica no contexto do tratamento da DA.

3 DESENVOLVIMENTO

A fitoterapia é uma prática terapêutica que utiliza plantas medicinais e seus derivados para prevenir, aliviar ou tratar diversas enfermidades. Esse tipo de tratamento tem origem milenar e constitui uma das formas mais antigas de cuidado com a saúde, sendo reconhecida tanto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), quanto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como uma alternativa complementar à medicina convencional. No Brasil, o uso da fitoterapia foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), reforçando seu valor científico e cultural⁶.

As plantas medicinais são fontes ricas em princípios ativos que podem atuar sobre diferentes sistemas do organismo, oferecendo efeitos farmacológicos variados e relevantes⁷. Nesse cenário, destaca-se a *Cannabis*, uma planta que, além de seu uso histórico, vem sendo amplamente estudada por seus compostos bioativos, como o CBD, que apresenta potenciais efeitos terapêuticos no tratamento de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer^{8,9}.

3.1 CARACTERIZAÇÃO BOTÂNICA E FITOQUÍMICA DA *CANNABIS*

A planta *Cannabis*, popularmente conhecida como maconha, pertence à família *Cannabaceae*, que historicamente, é cultivada para finalidades industriais, medicinais e recreativas. Ela se destaca pela produção de compostos bioativos denominados canabinoides, os quais interagem com o Sistema Endocanabinoide Humano (SEC), um complexo sistema de sinalização composto por receptores canabinoides (CB1 e CB2), ligantes endógenos (endocanabinoides) e enzimas responsáveis pela síntese e degradação desses ligantes¹⁰. O interesse científico no potencial terapêutico de compostos derivados da *Cannabis* tem crescido exponencialmente nos últimos anos em detrimento desse sistema¹¹.

A história da *Cannabis* medicinal é marcada por descobertas científicas que destacam suas propriedades terapêuticas. A planta *Cannabis* tem sido utilizada há milênios, com registros de seu uso medicinal na China antiga e na Índia, onde era empregada para tratar dores e distúrbios neurológicos. No século XIX, o médico irlandês William O'Shaughnessy introduziu a *Cannabis* na medicina ocidental, observando seus efeitos positivos em condições como cólera e convulsões^{12,13}.

A pesquisa moderna sobre a *Cannabis* ganhou impulso na década de 1960, com os avanços do bioquímico israelense Raphael Mechoulam e sua equipe. Em 1963, Mechoulam isolou e descreveu a estrutura química do CBD e, no ano seguinte, elucidou a do tetrahydrocannabinol (THC). Essas descobertas representaram um marco na história da farmacologia, pois possibilitaram o entendimento dos mecanismos de ação dos canabinoides no organismo humano e impulsionaram a identificação do SEC¹⁴.

3.1.1 Tetrahydrocannabinol (THC)

O THC, especificamente o Δ^9 -tetrahydrocannabinol, é o principal composto psicoativo presente nas plantas do gênero *Cannabis*. É um elemento da classe dos terpenofenóis, altamente lipofílico, com fórmula molecular $C_{21}H_{30}O_2$. Sua estrutura contém um anel tricíclico e uma cadeia lateral alquílica, sendo a posição Δ^9 referida à ligação dupla na estrutura hexano-cíclica. Sua estabilidade é limitada, degradando-se com exposição prolongada à luz, calor e oxigênio, levando à formação de cannabinol (CBN), um metabólito com menor potência psicoativa^{11,15} - **Figura 1**.

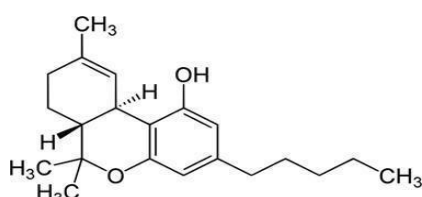


Figura 1: Estrutura molecular do tetrahydrocannabinol
Fonte: Small (2015)

Farmacologicamente, o THC atua como um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 do SEC. A ativação dos receptores CB1, é responsável pelos efeitos psicoativos clássicos do THC, como euforia, alteração sensorial, relaxamento e, em casos de alta dosagem, ansiedade ou paranoia¹². Entre suas propriedades terapêuticas destacam-se efeitos analgésicos, antieméticos, neuroprotetores, relaxantes musculares e estimuladores do apetite, aplicáveis no tratamento de condições como dor crônica, esclerose múltipla, náuseas induzidas por quimioterapia e caquexia associada ao Virus da Imunodeficiência Humana (HIV) / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)¹⁶.

A farmacocinética do THC, demonstrada no **Quadro 1**, depende da via de administração¹³.

Quadro 1: FARMACOCINÉTICA DO THC

PROCESSO	DESCRIÇÃO
ABSORÇÃO	Após inalação (fumada ou vaporizada), a absorção pulmonar é rápida, com biodisponibilidade de 10% a 35%. Por via oral, a biodisponibilidade é mais baixa (4% a 12%) devido ao metabolismo de primeira passagem hepática ¹⁷⁻¹⁹ .
DISTRIBUIÇÃO	Altamente lipofílico, o THC é rapidamente distribuído para tecidos ricos em gordura, como o cérebro e tecido adiposo, promovendo efeitos rápidos e acúmulo prolongado ¹⁷⁻¹⁹ .
METABOLISMO	Ocorre principalmente no fígado pelas enzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (Enzimas do Citocromo P450), gerando o metabólito ativo 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), que possui potência psicoativa equivalente ou superior ao THC original ^{17,19,20} .
EXCREÇÃO	A maior parte do THC é excretada nas fezes (65%) e uma fração menor na urina (20%), apresentando meia-vida longa, especialmente em usuários crônicos ^{17,19} .

Fonte: Autoral

No nível molecular, o THC mimetiza endocanabinoides endógenos como a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). A ligação ao CB1 modula a liberação de neurotransmissores como Ácido Gama-Aminobutírico (GABA) e glutamato, afetando processos como percepção da dor, humor, memória e controle motor. O THC também interage com outros sistemas moleculares, como canais Receptor de Potencial Transitório Vaniloide 1 (TRPV1) e receptores de serotonina, conferindo-lhe efeitos analgésicos e ansiolíticos adicionais²¹.

3.1.2 Canabidiol (CBD)

O CBD é um dos principais fitocanabinoides encontrados na planta *Cannabis*^{13,18}. É um terpenofenol lipofílico com fórmula molecular $C_{21}H_{30}O_2$, semelhante ao THC, mas com diferenças estruturais significativas: enquanto o THC possui um anel fechado, o CBD apresenta uma estrutura aberta. Essa diferença confere ao CBD características farmacológicas não psicoativas¹⁸; é estável à luz e ao calor moderados, embora possa degradar-se lentamente com a exposição prolongada ao ar e à luz intensa²² -

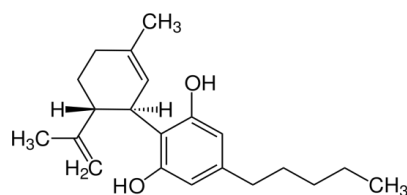
Figura 2.

Figura 2: Estrutura molecular do canabidiol
Fonte: Small (2015)

Farmacologicamente, o CBD apresenta uma ampla gama de efeitos terapêuticos sem provocar euforia ou alterações cognitivas importantes. Ele age modulando vários sistemas fisiológicos e não se liga diretamente aos receptores canabinoides CB1 e CB2 com alta afinidade. Atua como modulador alostérico negativo do receptor CB1 e como agonista indireto de CB2, articulando também outros receptores e canais iônicos, como TRPV1, Serotonina (5-HT1A) e Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ)^{18,22}.

As principais propriedades farmacológicas atribuídas ao CBD incluem²³:

- Ansiolítica: redução da ansiedade social e generalizada;
- Antiepiléptica: controle de crises em síndromes como Dravet e Lennox-Gastaut;
- Antipsicótica: modulação de sintomas em transtornos psicóticos;
- Anti-inflamatória: redução de processos inflamatórios sistêmicos e neurais;
- Neuroprotetora: potencial na prevenção de danos neuronais associados a doenças neurodegenerativas;
- Analgésica: controle da dor neuropática e inflamatória²³.

Essas propriedades fazem do CBD um candidato promissor para o tratamento de condições como epilepsia refratária, esquizofrenia, dores crônicas, transtornos de ansiedade, doenças inflamatórias e neurodegenerativas, como Alzheimer¹⁶.

A farmacocinética do CBD, demonstrada no **Quadro 2**, depende da via de administração¹³.

Quadro 2: FARMACOCINÉTICA DO CBD

PROCESSO	DESCRIÇÃO
ABSORÇÃO	Após administração oral, a absorção é lenta e variável, com biodisponibilidade estimada entre 6% a 19%, devido ao metabolismo de primeira passagem hepática. A absorção sublingual e inalatória resulta em biodisponibilidade mais elevada ¹³ .
DISTRIBUIÇÃO	É altamente lipofílico, distribuindo-se rapidamente para tecidos ricos em gordura, incluindo cérebro, tecido adiposo e músculos, acumulando-se de forma prolongada ^{17,19} .
METABOLISMO	Ocorre principalmente no fígado pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4, formando metabólitos ativos como o 7-hidroxi-CBD, contribuindo para a atividade terapêutica ^{17,19,20} .
EXCREÇÃO	A excreção ocorre predominantemente pelas fezes. A meia-vida pode variar de 18 a 32 horas, dependendo da via de administração e da frequência de uso ¹⁸ .

Fonte: Autoral

Molecularmente, o CBD exerce efeitos complexos, como a atuação de antagonista funcional dos efeitos psicoativos do THC ao modular negativamente o receptor CB1; a estimulação dos receptores de serotonina 5-HT1A, promovendo efeitos ansiolíticos e antidepressivos; a ativação do receptor vaniloide TRPV1, associado ao controle da dor e da inflamação, e a modulação dos receptores PPAR- γ , que desempenham papéis na regulação metabólica e inflamatória¹⁷.

Essas múltiplas vias explicam a ampla gama de aplicações terapêuticas do CBD e o seu perfil de segurança favorável, mesmo em doses elevadas^{13,22}.

3.2 ESPÉCIES DE *CANNABIS*

A planta *Cannabis* é nativa da Ásia Central e do Sul, mas atualmente é cultivada em diversas partes do mundo; se destaca por produzir uma variedade de compostos bioativos, denominados canabinoides, entre os quais se destacam o THC e o CBD. Além dos canabinoides, a *Cannabis* contém terpenos e flavonoides, que também contribuem para seus efeitos sinérgicos, conhecidos como “efeito entourage”, potencializando a ação terapêutica dos componentes presentes na planta²².

Dentro do gênero *Cannabis*, reconhecem-se tradicionalmente três espécies principais: *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis indica* – **Figura 3**, cada uma com características morfológicas, químicas e fisiológicas distintas¹¹.



Figura 3 : Exposição fenotípica das *Cannabis*
A) *Cannabis sativa*, B) *Cannabis ruderalis*, C) *Cannabis indica*
Fonte: Small (2015).

Com o avanço da pesquisa científica e da regulamentação em diversos países, o uso medicinal da *Cannabis* vem sendo explorado no tratamento de várias situações de interferência neuronal¹⁶. A diversidade genética da *Cannabis* resulta em diferentes quimiotipos, que variam conforme a proporção de canabinoides e outros compostos presentes, podendo ser classificados de acordo com o predomínio de THC, de CBD ou de ambos em concentrações similares. Essa variabilidade é crucial para a escolha da cepa mais adequada a cada indicação terapêutica²³.

A *C. indica* é uma variedade do gênero *Cannabis* amplamente reconhecida por seu porte compacto, folhas largas e desenvolvimento adaptado a climas frios e montanhosos da Ásia Central e do subcontinente indiano. Em comparação com a *C. sativa*, a *C. indica* apresenta um crescimento mais rápido, com ciclo de floração mais curto e estruturas vegetativas mais densas¹¹. Quimicamente, esta variedade é caracterizada por concentrações elevadas de THC, mas também possui teores relevantes de CBD, contribuindo para seu perfil terapêutico¹⁵. Os efeitos fisiológicos da *C. indica* incluem propriedades predominantemente sedativas, ansiolíticas, relaxantes musculares e analgésicas, sendo frequentemente indicada para o manejo de distúrbios como insônia, ansiedade, dores crônicas e espasticidade muscular^{23,24}.

A *C. ruderalis* é uma variedade do gênero *Cannabis* adaptada a regiões de clima extremo, como a Rússia, o Cazaquistão e a Mongólia. Caracteriza-se por seu porte pequeno, crescimento robusto e elevada resistência a condições ambientais adversas^{11,25}. Diferentemente de *C. sativa* e *C. indica*, a *C. ruderalis* possui a característica singular de autofloração, iniciando seu ciclo reprodutivo independentemente da variação no fotoperíodo, o que a torna especialmente interessante para programas de melhoramento genético¹⁵. Embora apresente níveis relativamente baixos de THC e CBD em comparação às demais variedades, sua genética é amplamente empregada na criação de híbridos automáticos que combinam propriedades terapêuticas desejáveis com maior adaptabilidade e ciclos de cultivo mais curtos²³.

A *C. sativa* e a *C. indica* são duas variedades da planta que apresentam diferenças morfológicas, fisiológicas e agrônômicas importantes. A *C. indica* caracteriza-se por seu porte baixo, folhas largas e ciclo de floração mais curto, o que permite uma colheita mais rápida em comparação com a *C. sativa*^{11,15}. Entretanto, apesar de seu crescimento mais acelerado em termos de tempo de ciclo, a *C. indica* produz menor quantidade de biomassa e apresenta menor adaptabilidade a diferentes tipos de solo e clima, sendo preferencialmente cultivada em regiões montanhosas e de clima frio²⁵. Por outro lado, a *C. sativa* destaca-se por seu crescimento vigoroso, atingindo maiores alturas, maior produção de biomassa e melhor adaptação a climas variados, características que a tornaram mais favorável para o cultivo em larga escala e para o desenvolvimento de produtos industriais como fibras, sementes e extratos ricos em canabinoides²³. Essa superioridade agrônômica da *C. sativa* motivou sua seleção preferencial em programas de melhoramento genético, enquanto a *C. indica* permaneceu mais restrita a aplicações medicinais específicas, especialmente devido ao seu perfil químico que combina THC e CBD em proporções relevantes. Atualmente, o mercado farmacêutico explora híbridos que combinam as características agrônômicas desejáveis da *C. sativa* com os efeitos terapêuticos da *C. indica*, buscando maximizar produtividade e perfil farmacológico^{11,25}.

3.3 SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SEC)

O SEC é uma complexa rede de sinalização endógena envolvida na manutenção da homeostase fisiológica e na modulação de diversos processos neurológicos, imunológicos e metabólicos. Desde a sua descoberta na década de 90, esse sistema tem ganhado crescente atenção científica devido a sua ampla atuação em diferentes tecidos e ao seu potencial, como alvo terapêutico, para diversas condições patológicas^{26,27}.

O SEC é constituído principalmente por três componentes fundamentais: os receptores canabinoides, os endocanabinoides (ligantes endógenos) e as enzimas responsáveis pela sua biossíntese e degradação. Os principais receptores canabinoides são o CB1 e o CB2. O CB1 é predominantemente expresso no Sistema Nervoso Central (SNC), especialmente em regiões como o córtex pré-frontal, hipocampo, cerebelo e gânglios da base, onde regula a liberação de neurotransmissores como dopamina, GABA e glutamato. Já o CB2 é mais comumente encontrado em células do sistema imunológico, como macrófagos, linfócitos e células da glia, atuando na modulação de respostas inflamatórias^{28,29}.

Os ligantes endógenos mais estudados são a Anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). A AEA, derivada do ácido araquidônico, atua principalmente sobre os receptores CB1, embora também apresente afinidade parcial por CB2 e pelo receptor vaniloide TRPV1. O 2-AG, também derivado de fosfolipídios de membrana, apresenta afinidade significativa tanto por CB1 quanto por CB2, sendo considerado um agonista mais completo do SEC²⁷. Ambos os endocanabinoides são sintetizados “sob demanda” em resposta a estímulos fisiológicos, diferentemente de neurotransmissores clássicos que são armazenados em vesículas sinápticas. A terminação do sinal endocanabinoide é regulada pela rápida degradação dos ligantes. A AEA é degradada principalmente pela enzima Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH), enquanto o 2-AG é hidrolisado principalmente pela Monoacilglicerol Lipase (MAGL). Além disso, outras enzimas como Ciclooxygenase-2 (COX-2) e Lipoxigenase (LOX) também participam do metabolismo oxidativo desses compostos, o que pode gerar metabólitos com propriedades biológicas próprias³⁰.

Funcionalmente, o SEC atua como um sistema regulador retroativo. Após a ativação de neurônios pós-sinápticos, há liberação de endocanabinoides que agem nos receptores CB1 localizados em terminais pré-sinápticos, inibindo a liberação de neurotransmissores e promovendo uma regulação negativa da sinalização sináptica. Esse mecanismo é essencial para a plasticidade sináptica, neuroproteção, aprendizado, memória e controle da excitabilidade neuronal³¹. Além das funções no sistema nervoso, o SEC desempenha papéis cruciais na regulação do apetite, metabolismo energético, imunomodulação, resposta ao estresse, reprodução, controle da dor e processos inflamatórios. Disfunções nesse sistema têm sido

associadas a uma variedade de doenças, incluindo obesidade, depressão, esquizofrenia, epilepsia, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, Parkinson, além de condições inflamatórias crônicas e autoimunes^{32,33}.

A compreensão aprofundada do SEC tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que envolvem tanto agonistas quanto antagonistas de seus receptores, além de inibidores enzimáticos como a FAAH e a MAGL. Tais abordagens têm sido estudadas em modelos pré-clínicos e clínicos para o tratamento de epilepsia refratária, dor neuropática, transtornos de ansiedade, inflamações crônicas e doenças neurodegenerativas. Portanto, o SEC configura-se como um dos mais fascinantes sistemas de sinalização do organismo, com implicações fisiológicas e terapêuticas amplas. A continuidade das pesquisas nesta área tem o potencial de revolucionar abordagens clínicas para uma gama de condições que desafiam os tratamentos convencionais como no caso da DA³⁴.

3.4 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva e irreversível que afeta principalmente a memória, cognição e comportamento. Historicamente, a doença foi descrita pela primeira vez no século XX pelo médico alemão Alois Alzheimer. Em 1906, Alzheimer relatou o caso de Auguste Deter, uma paciente de 51 anos que apresentava perda de memória, alterações de linguagem, comportamento e desorientação. Após o falecimento da paciente, Alzheimer realizou o estudo neuropatológico de seu cérebro e descreveu duas alterações fundamentais: placas senis (depósitos extracelulares de proteína β -amiloide) e emaranhados neurofibrilares (depósitos intracelulares de proteína tau hiperfosforilada). Em 1910, o psiquiatra Emil Kraepelin, colega de Alzheimer, inseriu o termo “Doença de Alzheimer” na 8ª edição de seu manual de psiquiatria, consagrando o nome do pesquisador ao distúrbio neurodegenerativo que afetava pacientes mais jovens. Até então, casos semelhantes em idosos eram muitas vezes confundidos com senilidade normal³⁵.

Esses emaranhados são o resultado de alterações estruturais na proteína tau, que em condições fisiológicas possui a função de estabilizar os microtúbulos dos neurônios. A proteína tau está associada aos microtúbulos (MAPs – *microtubule-associated proteins*) e tem como papel fundamental o suporte estrutural e a manutenção do citoesqueleto neuronal, além de regular o transporte axonal de organelas, vesículas e nutrientes³⁶.

Essa proteína normalmente se encontra em sua forma solúvel e funcional, interagindo com os microtúbulos para manter a estabilidade e organização das células nervosas. No entanto, na DA, processos patológicos levam à hiperfosforilação dessa proteína, o que reduz sua afinidade pelos microtúbulos e a torna propensa a se agrupar em filamentos helicoidais pareados,

formando os emaranhados neurofibrilares. Esses aglomerados interferem no tráfego axonal e resultam na degeneração sináptica e morte neuronal. A estrutura tridimensional da proteína tau alterada envolve mudanças em seu nível terciário e quaternário, sendo este último especialmente importante nas interações proteína-proteína que resultam nos aglomerados fibrilares³⁶⁻³⁹.

De acordo com Cardoso et al. (2024), o CBD apresenta potencial neuroprotetor justamente por atuar sobre processos relacionados à formação desses emaranhados. O CBD demonstra efeito antioxidante e anti-inflamatório, além de modular a sinalização do SEC, reduzindo os níveis de estresse oxidativo e inflamação no tecido cerebral, dois fatores que favorecem a hiperfosforilação da proteína tau³⁹.

Além disso, o CBD pode inibir enzimas responsáveis pela modificação anormal da tau, como as glicoquinases e quinases envolvidas na fosforilação patológica da proteína, segundo Silva (2024)³⁸. Isso sugere que o composto exerce uma ação direta sobre o processo bioquímico que leva à formação dos emaranhados, interferindo na estabilidade da estrutura quaternária da proteína tau. Andrade (2020) também reforça essa perspectiva, destacando que o canabidiol atua como modulador da excitotoxicidade glutamatérgica, outro mecanismo que contribui para o acúmulo dos emaranhados neurofibrilares e a morte neuronal. Ao reduzir esse tipo de estresse sináptico, o CBD promove um ambiente cerebral mais estável e menos propenso ao acúmulo de tau anormal³⁷.

Portanto, a atuação do canabidiol na DA se dá, principalmente, na prevenção e modulação da formação dos emaranhados neurofibrilares, interferindo tanto na estrutura terciária quanto quaternária da proteína tau, além de atuar em vias secundárias associadas à inflamação e ao estresse oxidativo, fatores fundamentais na fisiopatologia da doença³⁷.

3.4.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia da DA envolve múltiplos processos neurodegenerativos que culminam na perda progressiva das funções cognitivas. Um dos principais eventos patológicos é a formação de placas senis extracelulares compostas por beta-amiloide e de emaranhados neurofibrilares intracelulares formados por proteína tau hiperfosforilada³⁶.

A proteína beta-amiloide é normalmente produzida no cérebro em pequenas quantidades e desempenha papel importante na manutenção da viabilidade neuronal, sendo que na DA sua produção é exacerbada. Em indivíduos saudáveis, a beta-amiloide é eliminada pelo líquido cefalorraquidiano (liquor), mas na DA ocorre acúmulo dessa substância no cérebro, reduzindo sua concentração no liquor^{30,37}. Essa deposição leva à formação de placas amiloides, que desencadeiam processos inflamatórios e citotóxicos, contribuindo para a disfunção sináptica e morte neuronal³⁷.

Simultaneamente, ocorre hiperfosforilação da proteína tau, que leva à formação de filamentos helicoidais pareados dentro dos neurônios. Esses filamentos se organizam em emaranhados neurofibrilares (neurofibrillary tangles – NFTs), que comprometem o transporte axonal e promovem a degeneração celular³⁸. A proteína tau é uma proteína associada aos microtúbulos (MAP), que interage com as tubulinas α e β para formar e estabilizar os microtúbulos, componentes essenciais do citoesqueleto neuronal. Seu estado de fosforilação é essencial para manter a estabilidade dos polímeros de tubulina, bem como para regular o transporte de organelas, como mitocôndrias e vesículas sinápticas, e participar da plasticidade neuronal^{30,37}.

Na DA, a hiperfosforilação da tau promove a perda da ligação aos microtúbulos e forma agregados filamentosos insolúveis, sequestrando outras MAPs, como Microtubule-Associated Protein 1 (MAP-1) e Microtubule-Associated Protein 2 (MAP-2), o que contribui para a disfunção neuronal e morte celular. Dentre as quinases envolvidas nesse processo, destacam-se Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3), Cyclin-Dependent Kinase 5 (CDK-5), Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKs), frequentemente encontradas em alta concentração em cérebros de pacientes com Alzheimer^{30,37}. À medida que a doença progride, a morte neuronal leva à liberação de fosfo-tau no liquor, elevando sua concentração. Assim, na DA ocorre uma diminuição dos níveis de beta-amiloide e aumento de fosfo-tau no líquido cefalorraquidiano, o que também tem sido utilizado como marcador diagnóstico³⁹.

Outro aspecto essencial da fisiopatologia é o papel da neuroinflamação. A deposição de placas de beta-amiloide ativa a micróglia e os astrócitos, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 (Interleucina-1 beta), IL-6 (interleucina-6) e TNF- α (Fator de Necrose Tumoral Alfa), além da produção de óxido nítrico (NO). Esses mediadores intensificam o estresse oxidativo e a degeneração neuronal, perpetuando um ambiente neurotóxico. Além disso, a gliose reativa, caracterizada pela hiperplasia e hipertrofia de células gliais, contribui para o acúmulo de proteínas mal dobradas e amplifica a inflamação local^{30,37}.

Estudos apontam que o sistema glutamatérgico também está envolvido, já que os peptídeos A β induzem a liberação exacerbada de glutamato, ativando excessivamente os receptores NMDA. Isso resulta em aumento da entrada de cálcio intracelular, ativação da enzima óxido nítrico sintase (nNOS) e consequente dano mitocondrial. Existem alterações importantes no sistema colinérgico, marcado por uma significativa redução dos níveis de ACh (Acetilcolina) no cérebro de pacientes com Alzheimer, o que está diretamente associado ao déficit cognitivo observado na doença. O envolvimento do receptor PPAR γ (Receptor Gama Ativado por Proliferador de Peroxissoma), que regula genes relacionados ao metabolismo da proteína APP,

incluindo o gene APOE. O PPAR γ pode modular positivamente ou negativamente a expressão de genes inflamatórios e neurodegenerativos, podendo representar um alvo terapêutico relevante na modulação da progressão da doença³⁰⁻³⁷.

3.4.2 Sinais e Sintomas

A DA manifesta-se inicialmente por alterações sutis e progressivas na memória recente, que frequentemente passam despercebidas ou são atribuídas ao envelhecimento natural. No entanto, com a progressão do quadro, os sintomas tornam-se mais evidentes, afetando múltiplas funções cognitivas e comprometendo significativamente a autonomia do indivíduo^{30,37}.

Entre os primeiros sinais clínicos mais característicos estão a dificuldade para lembrar eventos recentes, repetição de perguntas, perda de objetos pessoais, além de confusão quanto ao tempo e espaço. À medida que a doença avança, surgem alterações na linguagem como a anomia (dificuldade para nomear objetos), perda da fluência verbal e dificuldade de compreensão. Também são comuns alterações no julgamento, dificuldade de realizar tarefas rotineiras e mudanças no comportamento, incluindo apatia, irritabilidade, agitação e, em estágios mais avançados, delírios e alucinações³⁹. A perda progressiva da função cognitiva compromete a capacidade do paciente de realizar atividades básicas do dia a dia, como se alimentar, se vestir e manter a higiene pessoal. Ao final do curso da doença, o paciente encontra-se frequentemente em estado de dependência total, podendo apresentar incontinência urinária e fecal, além de limitações motoras³⁸.

É importante destacar que esses sinais não surgem de maneira abrupta, mas sim de forma insidiosa, com agravamento ao longo dos anos. Os sintomas estão diretamente relacionados à degeneração de áreas cerebrais específicas, principalmente o hipocampo, que é responsável pela consolidação da memória, e o córtex cerebral, envolvido em funções superiores como linguagem, planejamento e julgamento³⁶. A doença é frequentemente descrita pelos “4 As”: amnésia (perda da memória), afasia (perda da fala), agnosia (incapacidade de reconhecer objetos, pessoas ou sons) e apraxia (incapacidade de executar movimentos coordenados). Além disso, pode ser acompanhada de sintomas neuropsiquiátricos como apatia, depressão, psicose e agressividade³⁷.

As principais características neuropatológicas incluem o depósito extracelular de placas β -amiloides no cérebro e a presença de emaranhados neurofibrilares intracelulares, compostos por várias isoformas da proteína tau hiperfosforilada, além de um déficit no neurotransmissor ACh (Acetilcolina). Esse déficit ocorre devido à morte de neurônios colinérgicos em regiões do cérebro responsáveis pela memória e cognição, como o hipocampo, o lóbulo temporal e algumas áreas corticais frontais^{30,37} – **Figura 4**.

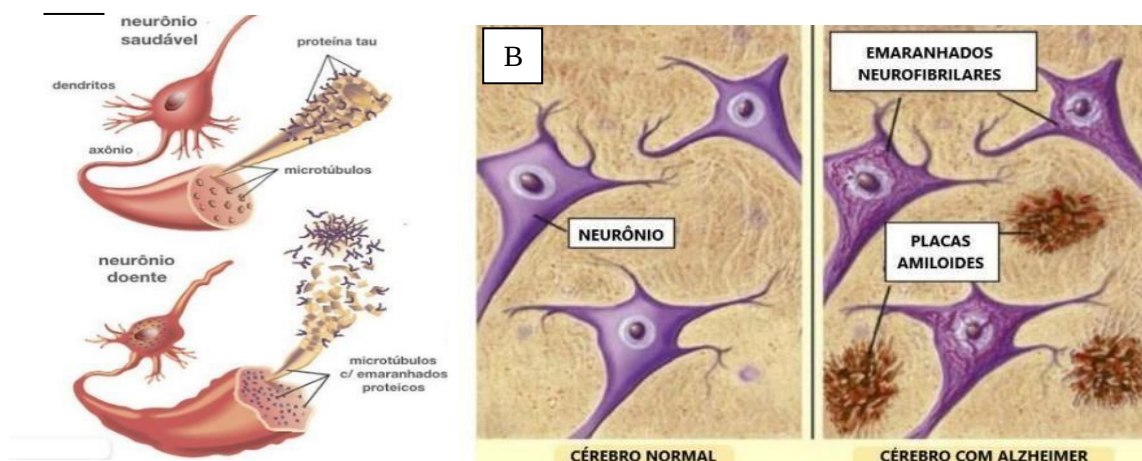


Figura 4: Comparações Proteína Tau (A). Comparação cérebro com DA (B)..
Fonte: Andrade (2020)

3.4.3 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da DA permanece essencialmente clínico, porém incorporou, na última década, uma crescente ênfase em biomarcadores que permitem uma definição biológica da doença em indivíduos vivos. A abordagem contemporânea preconiza a integração entre dados clínicos (história de comprometimento cognitivo progressivo e impacto funcional), avaliações neuropsicológicas padronizadas e exames complementares destinados a excluir causas reversíveis de declínio cognitivo (p.ex. distúrbios metabólicos, déficits vitamínicos, doenças infecciosas)⁴⁰.

O *NIA-AA Research Framework* propõe a classificação AT(N) — agrupando biomarcadores de Amiloide (A), Tau patológico (T) e Neurodegeneração (N) — como base para caracterizar a presença e o estágio biológico da DA, deslocando em parte a definição do transtorno de uma entidade puramente sintomática para um constructo biomolecular, sobretudo em contexto de pesquisa e seleção para intervenções modificadoras da doença⁴¹. Na prática clínica, a ressonância magnética cerebral continua sendo fundamental para excluir lesões estruturais e para avaliar padrões de atrofia (p. ex. hipocampo), enquanto a análise do líquido (redução de A β 42; aumento de tau total e tau fosforilado) e técnicas de imagem molecular (PET-amiloide, PET-tau) são empregadas em centros especializados para aumentar a especificidade diagnóstica e prever progressão clínica. Esses avanços permitem estratificar pacientes para terapias direcionadas e estudos clínicos, embora a confirmação neuropatológica definitiva persista como padrão-ouro pós-morte⁴⁰.

O tratamento da DA combina intervenções farmacológicas sintomáticas e estratégias não farmacológicas, com recente adição de terapias dirigidas à patologia amiloide em estágio precoce. As drogas aprovadas de uso rotineiro continuam a ser os inibidores da

acetilcolinesterase (donepezila, rivastigmina, galantamina), indicadas em estágios leve a moderado e demonstrando benefício sintomático cognitivo e funcional; revisões recentes consolidam evidência de efeitos modestos, mas clinicamente relevantes, com perfil de segurança conhecido^{41,42}. A memantina, antagonista NMDA, permanece indicada para estágios moderado a grave, com benefício pequeno a moderado na cognição e nas atividades de vida diária, inclusive quando usada em adição a um inibidor de colinesterase⁴³.

Nos últimos anos, emergiram terapias monoclonais anti-amiloide que visam reduzir placas de β -amiloide e potencialmente modificar a história natural da doença em fases iniciais. A experiência com aducanumabe (aprovado pela FDA em 2021 sob controvérsia) ressaltou questões sobre desenho de ensaios, magnitude do benefício clínico e monitorização de efeitos adversos como amyloid-related imaging abnormalities (ARIA)⁴⁴. Mais recentemente, o anticorpo lecanemab apresentou redução de deposição amiloide e benefício modesto na função cognitiva em pacientes com Alzheimer precoce no ensaio CLARITY-AD, sinalizando avanço no desenvolvimento de agentes modificadores de curso; contudo, tais terapias exigem estrita seleção de pacientes (fase precoce, biomarcadores positivos) e monitorização por imagem (PET amiloide, Ressonância Magnética de alta resolução), além de representarem desafios financeiros e implementação clínica ampla, ou seja, sua incorporação na prática clínica do SUS⁴⁵.

Paralelamente, intervenções não farmacológicas (estimulação cognitiva, atividade física, reabilitação funcional, suporte psicossocial e educação de cuidadores) são estratégias de primeira linha para manejo global dos sintomas e para reduzir a sobrecarga familiar, com forte recomendação das diretrizes recentes da OMS e literatura de síntese. O manejo ideal é, portanto, individualizado, multiprofissional e orientado pelo estágio clínico e pelos marcadores biológicos disponíveis, equilibrando benefícios, riscos e disponibilidade local das terapias dirigidas⁴⁶.

3.5 A DOENÇA E O CANABIDIOL

Nos últimos anos, o CBD extraídos da *Cannabis sativa*, tem sido explorado como possível agente terapêutico na DA devido às suas múltiplas propriedades neurobiológicas, incluindo ação anti-inflamatória, antioxidante, modulação de microglia, proteção contra estresse oxidativo e redução de agregados de proteínas tóxicas. Pesquisas pré-clínicas apontam que o CBD pode amenizar déficits cognitivos, melhorar marcadores de inflamação cerebral e modular expressão de genes implicados na resposta imune e no reparo neuronal⁴⁷⁻⁵⁰.

Estudos em modelos animais demonstraram que o tratamento com CBD melhora desempenho em tarefas de memória e aprendizado; por exemplo, em modelos de Alzheimer, transgênicos como 5xFAD, o CBD reduziu o acúmulo de placas de β -amilóide, melhorou

funções comportamentais e elevou marcadores de neuroproteção como Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2 (TREM2) e IL-33 (Interleucina-33). Também se observou, em modelo de Alzheimer induzido por estreptozotocina, que o CBD restaurou déficits cognitivos e sociais, reduziu expressão de moléculas pró-inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Interleucina-1 beta (IL-1 β), Fator Nuclear kappa B (NF- κ B), bem como modulou os receptores canabinoides e comportamentos anormais⁴⁸⁻⁵⁰.

Entretanto, embora os achados em modelos animais e celulares sejam promissores, há escassez de evidências em humanos. Ensaios clínicos controlados são poucos e os existentes ainda não estabelecem dose eficaz, regime de administração seguro e efeitos adversos de longo prazo. Também há limitações como variabilidade de pureza/composição dos preparos de CBD, diferentes protocolos experimentais e ausência de padronização. Consequentemente, o uso do CBD permanece como uma possibilidade experimental ou adjuvante, não substituindo os tratamentos convencionais para Alzheimer, mas oferecendo caminho promissor para novas intervenções com potencial modificador de curso⁴⁸.

Nesse contexto, a memantina, um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, tem sido amplamente utilizada no tratamento da DA em estágios moderados a graves. Sua ação terapêutica baseia-se na capacidade de bloquear parcialmente os canais iônicos ativados pelo glutamato, prevenindo o dano neuronal causado pela superativação desses receptores, ao mesmo tempo em que preserva a sinalização fisiológica necessária para as funções cognitivas normais^{51,52}.

Diante do papel central da excitotoxicidade na DA, o CBD tem emergido como uma molécula promissora por sua ação multifatorial e potencial modulador da neurotransmissão glutamatérgica. Embora os estudos ainda estejam em fases iniciais, há evidências crescentes de que o CBD pode influenciar de forma indireta a atividade dos receptores NMDA e regular os níveis de glutamato extracelular, contribuindo para a proteção neuronal. Além disso, o CBD possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e ansiolíticas, que colaboram para a neuroproteção em doenças neurodegenerativas^{53,54}.

Estudos pré-clínicos sugerem que o CBD pode reduzir a liberação de glutamato em situações de estresse oxidativo e inflamação, condições presentes no cérebro de pacientes com Alzheimer. Essa ação contribui para o equilíbrio da excitabilidade neuronal e redução da toxicidade mediada pelo glutamato. Ao contrário da memantina, que atua diretamente como antagonista dos receptores NMDA, o CBD parece modular vias intracelulares associadas à gliose, ao estresse oxidativo e à homeostase do cálcio, de maneira mais ampla e com perfil de segurança favorável⁵⁵.

Portanto, enquanto a memantina representa a principal abordagem farmacológica aprovada para o controle da excitotoxicidade na DA, o canabidiol apresenta-se como uma alternativa terapêutica em desenvolvimento, com potencial para atuar de forma complementar. O avanço de estudos clínicos que investiguem o impacto do CBD na regulação da excitotoxicidade e na progressão da DA é fundamental para consolidar seu papel como parte de estratégias terapêuticas futuras, principalmente considerando a necessidade de tratamentos multifatoriais para doenças complexas como o Alzheimer⁵⁶.

3.6 REGULAMENTAÇÃO DO CBD NO BRASIL

Atualmente, a ANVISA aprovou 23 produtos medicinais à base de *Cannabis*, segundo a Resolução RDC nº 327/2019 — desses, 14 são do fitofármaco canabidiol (CBD) e 9 são extratos vegetais de *C. sativa*⁵⁶. Há 2(duas) legislações e regulamentações vigentes, quando se trata da *Cannabis* para fins medicinais, estabelecidas pela ANVISA. A principal vigente é a Resolução da Diretoria Colegiada Nº 327/2019, que dispõe sobre os necessários para concessão de autorização sanitária para fabricação, importação, comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização desses produtos⁵⁷. Ainda de acordo com a RDC 327/2019, a dispensação de um produto à base de *Cannabis* é exclusivamente de responsabilidade do farmacêutico. Para além, a RDC nº 660/2022 complementa esse cenário ao disciplinar a importação excepcional de produtos de *Cannabis* por pessoa física, mediante prescrição médica⁵⁶.

A existência de tais regulamentações é de grande relevância, pois garante maior segurança, qualidade e padronização no acesso a medicamentos derivados da planta, viabilizando alternativas terapêuticas inovadoras para pacientes com condições de difícil manejo clínico, como epilepsias refratárias, doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos, entre outros casos, nos quais os tratamentos convencionais se mostram limitados⁵⁷.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da caracterização pré-clínica, observa-se que o CBD apresenta relevantes propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e ansiolíticas, atuando como potente antioxidante frente ao estresse oxidativo induzido pelo glutamato em cultura neuronal primária e na toxicidade provocada pelo peptídeo β -amiloide em células neuronais de ratos, além de inibir a hiperfosforilação da proteína tau, processo intimamente relacionado à fisiopatologia da DA.

Sob a perspectiva farmacológica, o CBD e o THC destacam-se como os principais fitocanabinoides da *Cannabis sativa*. O CBD tem atraído maior interesse clínico e científico, especialmente em distúrbios neurológicos, uma vez que demonstra efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios e potencial modulador cognitivo.

Nesse contexto, torna-se essencial a caracterização desses compostos, compreendendo suas diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas. O sistema endocanabinoide exerce papel

regulador na homeostase neural, além de modular processos como a plasticidade sináptica, a resposta inflamatória e a neurogênese. A interação do CBD com esse sistema, embora não diretamente agonista dos receptores canabinoides, ocorre por meio da modulação alostérica e de vias indiretas, contribuindo para efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios relevantes na prevenção da neurodegeneração.

O uso medicinal da *Cannabis*, especialmente por meio do CBD, representa uma estratégia promissora para doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, ainda que os estudos clínicos em humanos sejam limitados. As evidências pré-clínicas fornecem forte embasamento para ensaios clínicos controlados, com vistas à validação de sua eficácia e segurança. Assim, compreender os mecanismos farmacológicos do CBD, suas interações com o sistema endocanabinoide e seu impacto na patogênese do Alzheimer é fundamental para consolidar novas perspectivas terapêuticas e ampliar o arsenal farmacológico disponível para essa enfermidade.

5 REFERÊNCIAS

1. Cipolli GC, da Silva Falcão DV. Relações sociais e cognição na doença de Alzheimer: revisão sistemática. *Psico*. 2017;48(4):329–338.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Crescimento da população idosa traz desafios para a garantia de direitos. Rio de Janeiro: IBGE; 2023.
3. Silva SPZ, Raminelli SPZ, Vieira L, Pereira MM, et al. Assistência de enfermagem aos pacientes portadores de Alzheimer: uma revisão integrativa. *Nurs (Ed Bras)*. 2020;23(271):4991–4998.
4. Gutierrez BAO, Silva HS, Guimarães C, Campino AC. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos? *Cien Saude Colet*. 2014 nov;19(11):4479–4486.
5. Coutinho FS, et al. Os efeitos terapêuticos e aplicabilidade do uso de canabidiol em pacientes portadores da doença de Alzheimer. *Pesqui Soc Desenvol*. 2025;14(2):e11814248329–e11814248329.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS – PNPIC-SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

7. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR, eds. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. 6^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
8. Campos AC, Guimarães FS. Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1517-21.
9. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Maffett A, Russo C. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(10):515-27.
10. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. *Cannabis sativa*: the plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci*. 2016;7:19.
11. Small E. Evolution and classification of *Cannabis sativa* in relation to human utilization. *Bot Rev*. 2015;81(3):189–294.
12. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1:S163–S171.
13. Zuardi AW. History of *Cannabis* as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*. 2006;28(2):153–157.
14. Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1965;87(14):3273–3275.
15. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1614–1648.
16. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal cannabis: history, pharmacology, and implications for the acute care setting. *Pharm Ther*. 2017;42(3):180–188.
17. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-60.
18. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):199–215.
19. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: Farmacologia. 9^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2020.
20. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1770
21. Di Marzo V. New approaches and challenges for targeting the endocannabinoid system. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(9):623-39.
22. Russo EB. Domando o THC: potencial sinergia da cannabis e efeitos da comitiva fitocanabinóide-terpenóide. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1344–1364.

23. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7:19.
24. Ribeiro J. A cannabis e suas aplicações terapêuticas [dissertação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014.
25. Clarke RC, Merlin MD. Cannabis: evolution and ethnobotany. Berkeley: University of California Press; 2016.
26. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):516–525.
27. Di Marzo V, Piscitelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):692–698.
28. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990;346(6284):561–564
29. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441):61–65.
30. Fowler CJ. The endocannabinoid system—current implications for drug development. *J Intern Med.* 2021;290(1):2-26.
31. Katona I, Freund TF. Múltiplas funções da sinalização endocanabinoide no cérebro. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35(1):529–558.
32. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab.* 2013;17(4):475–490.
33. Bih CI, Chen T, Nunn AV, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):699–730.
34. Abate G, Uberti D, Tambaro S. Potential and limits of cannabinoids in Alzheimer's disease therapy. *Biol (Basel).* 2021 Jun;10(6):542–562.
35. Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):139-54.
36. Martelli A, Martelli FP. Interações cerebrais e análise histopatológica dos emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer. *Unicienc.* 2014;18(1).
37. Andrade BO. O uso da cannabis no tratamento da doença de Alzheimer. [monografia]. Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, CEUB, Brasília, 2020.
38. Silva JLS. Uso de Cannabis sativa no tratamento da doença de Alzheimer. [monografia]. [s.l.]: [s.n.]; 2024.
39. Cardoso C, et al. Potencial terapêutico do canabidiol na doença de Alzheimer. *Rev. Multidiscip Nordeste Mineiro.* 2024;4(1)
40. Hansson O, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression. *Alzheimers Dement.* 2018;14(11):1470–1481.

41. Jack CR Jr, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535–562.
42. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Mol Med Rep*. 2019;20(2):1479–1487.
43. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantina para demência. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003154.
44. WU W, CHEN S, LI T, YAN Y, WANG T, CAI G, et al. The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):544.
45. Teixeira PRA, Gama AS, Maia AP, Dutra AA. Aplicabilidade de anticorpos monoclonais na doença de Alzheimer-uma revisão sistemática. *Lumen Et Virtus*. 2025;16(47):3287-307.
46. Pereira AH. Intervenção não-farmacológica via telefone na sobrecarga de cuidadoras de pacientes com demência: ensaio clínico randomizado. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2024.
47. Hickey JP, et al. Modulation of oxidative stress and neuroinflammation by cannabidiol (CBD): promising targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(5):4379–4402.
48. Mello-Hortega JV, Oliveira CS, Araujo VS, Furtado-Alle L, Souza RLR, et. al. Cannabidiol and Alzheimer Disease: A Comprehensive Review and In Silico Insights Into Molecular Interactions. *Eur J Neurosci*. 2025;62(4):e70229.
49. Chen L, et al. Assessing cannabidiol as a therapeutic agent for preventing and alleviating Alzheimer's disease neurodegeneration. *Cells*. 2023;12(23):2672.
50. Toledano RS, Akirav I. Cannabidiol prevents cognitive and social deficits in a male rat model of Alzheimer's disease through CB1 activation and inflammation modulation. *Neuropsychopharmacology*. 2025;[Epub ahead of print]:1–12.
51. Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18 Suppl 1:S23-32.
52. Reisberg B, Dement E, Feldman H, Souza JC, Schneider LS, Gevaert H, et al. Memantina na doença de Alzheimer moderada a grave. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333-41.
53. Martins AC, Almeida JR, Silva JM, Ferreira LM, Rolim TL, Souza PA, et al. Efeitos da associação dos canabinoides THC e CBD sobre os sintomas motores e não motores da doença de Parkinson: um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. *Rev Bras Neurol*. 2024;70(1):10-25.

54. Watt, G; Karl, T. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease. *Frontiers in pharmacology*, v. 8, p. 20, 2017.
55. Coutinho FS, et al. Os efeitos terapêuticos e aplicabilidade do uso de canabidiol em pacientes portadores da doença de Alzheimer. *Pesqui Soc Desenvolv.* 2025;14(2):e11814248329–e11814248329.
56. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 660, de 30 de março de 2022. Brasília: Anvisa; 2022
57. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Brasília: Anvisa; 2019.