

DOI: 10.58731/2965-0771.2025.121

CANNABIS NA GERIATRIA E GERONTOLOGIA: ALZHEIMER

CANNABIS IN GERIATRICS AND GERONTOLOGY: ALZHEIMER

Mateus Moreira Saraiva

*Engenheiro Químico (UFBA); Especialista em Economia (USP) e Pós-Graduado em Cannabis Sativa pela
Sociedade Brasileira de Estudo da Cannabis Sativa (SBEC) E-mail: mateusmsaraiva@gmail.com*

Resumo

O envelhecimento populacional é uma tendência mundial, com projeções que indicam que o número de pessoas com 65 anos ou mais deve dobrar nas próximas três décadas. Com o envelhecimento, aumenta o risco de condições crônicas como a demência, que poderá representar 139 milhões de casos em 2050. A Doença de Alzheimer (“DA”), reconhecida como problema de Saúde Pública global, é a causa mais prevalente de demência e pode representar 60-70% dos casos. A DA é caracterizada por déficit de memória e deterioração de múltiplas funções cognitivas, envolvendo depósitos de proteína Beta-amiloide, emaranhados neurofibrilares de proteína tau, inflamação e perda neuronal. Os tratamentos convencionais disponíveis não interrompem ou reverterem o processo neurodegenerativo. Nesse contexto, a ativação do sistema endocanabinoide (“SEC”), que regula processos fisiológicos como humor, apetite e sono, e cuja atividade é neuroprotetora, surge como abordagem terapêutica potencial para sintomas de DA. Estudos experimentais e post mortem em cérebros humanos com DA identificaram alterações no SEC, com elevação de endocanabinoides (anandamida e 2-araquidonilglicerol) e suas enzimas metabolizadoras em regiões degeneradas cerebrais. A ativação dos receptores CB1 e CB2 (principais receptores do SEC) por agonistas naturais ou sintéticos demonstrou efeitos benéficos em modelos experimentais de Alzheimer, incluindo a redução da neuroinflamação, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Embora ainda em fase incipiente, a utilização de canabinoides no tratamento da Doença de Alzheimer é uma realidade crescente no Brasil e no mundo. Os dados científicos apontam para a capacidade dos canabinoides em reduzir neuroinflamação, neurotoxicidade, excitotoxicidade, apoptose e estresse oxidativo, além de estimular a neurogênese e o fluxo sanguíneo cerebral. Sintomas como insônia, paranóia, ansiedade, disforia, dor, hiporexia e perda de peso podem responder à terapia com cannabis. Contudo, há necessidade de se expandir o acesso à planta e o debate técnico-científico para aprimorar o conhecimento sobre os mecanismos celulares dos canabinoides, bem como de se realizar mais estudos controlados randomizados de longo prazo, que explorem diferentes tipos de medicamentos à base de cannabis, o potencial neuroprotetor dos compostos canabinoides, seus mecanismos subjacentes e suas combinações.

Palavras-chave: Alzheimer; Canabinoides; Sistema Endocanabinoide; Neuroproteção.

Abstract

Population aging is a global trend, with projections indicating that the number of people aged 65 and over is expected to double in the next three decades. With aging, the risk of chronic conditions such as dementia increases, which could account for 139 million cases by 2050. Alzheimer's disease ("AD"), recognized as a global public health problem, is the most prevalent cause of dementia and may account for 60-70% of cases. AD is characterized by memory deficits and deterioration of multiple cognitive functions, involving beta-amyloid protein deposits, tau protein neurofibrillary tangles, inflammation, and neuronal loss. Conventional treatments do not halt or reverse the neurodegenerative process. In this context, activation of the endocannabinoid system ("ECS"), which regulates physiological processes such as mood, appetite, and sleep, and whose activity is neuroprotective, emerges as a potential therapeutic approach for AD symptoms. Experimental and postmortem studies in human brains with AD have identified alterations in the ECS, with elevated levels of endocannabinoids (anandamide and 2-arachidonylglycerol) and their metabolizing enzymes in degenerated brain regions. Activation of CB1 and CB2 receptors (the main ECS receptors) by natural or synthetic agonists has demonstrated beneficial effects in experimental models of Alzheimer's disease, including reduced neuroinflammation, excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress. Although still in its infancy, the use of cannabinoids in the treatment of Alzheimer's disease is a growing reality in Brazil and worldwide. Scientific data point to the ability of cannabinoids to reduce neuroinflammation, neurotoxicity, excitotoxicity, apoptosis, and oxidative stress, in addition to stimulating neurogenesis and cerebral blood flow. Symptoms such as insomnia, paranoia, anxiety, dysphoria, pain, appetite loss, and weight loss may respond to cannabis therapy. However, there is a need to expand access to the plant and the technical-scientific debate to improve knowledge about the cellular mechanisms of cannabinoids, as well as to conduct more long-term randomized controlled studies exploring different types of cannabis-based medicines, the neuroprotective potential of cannabinoid compounds, their underlying mechanisms, and their combinations.

Keywords: Alzheimer's; Cannabinoids; Endocannabinoid System; Neuroprotection.

Introdução: Cannabis na Geriatria e Gerontologia

O envelhecimento da população é uma tendência mundial e já está em curso na maioria dos países. Estima-se que o número de pessoas com 65 anos ou mais deve dobrar nas próximas três décadas e atingir 1,6 bilhões de pessoas até 2050[1].

Se, por um lado, o aumento da expectativa de vida com boa saúde funcional é bem-vindo, também há preocupação com o aumento do número de anos vividos com algum tipo de deficiência[2]. Conforme as pessoas envelhecem, o risco de desenvolver condições crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes e demência aumenta[3][4][5]. Mesmo na ausência de doença, o envelhecimento está comumente associado a um declínio cognitivo[6].

Estudos sugerem que o sistema endocanabinoide (“SEC”), responsável pela regulação de vários processos fisiológicos, incluindo humor, apetite e sono, pode desempenhar papel relevante no tratamento de doenças relacionadas ao avanço da idade[7][8]. Evidências experimentais demonstram que a atividade do sistema endocanabinoide é neuroprotetora, regulando processos homeostáticos críticos, e que a sinalização canabinoide possivelmente diminui com o envelhecimento. Assim, o aumento na atividade do receptor canabinoide, seja pela sua ativação por algum agonista ou pelo bloqueio farmacológico das enzimas que degradam os endocanabinoides, pode ser uma estratégia promissora para retardar a progressão do envelhecimento cerebral e para aliviar os sintomas de distúrbios neurodegenerativos[9].

Diversos componentes da maconha, em especial o CBD e o THC, têm sido investigados por seus potenciais benefícios no tratamento de diversos sintomas e doenças relacionados à idade, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, depressão, ansiedade, dor neuropática, AVC, entre outros[10].

Alzheimer

À medida em que a população global envelhece, é previsto um grande volume de casos de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica, que poderão ser a segunda principal causa de morte até 2040[11].

A doença de Alzheimer (“DA”) é a causa mais prevalente de demência[5]. Em todo o mundo, cerca de 50 milhões de pessoas tinham demência em 2022, das quais a doença de Alzheimer é a forma mais comum e pode representar 60-70% dos casos. Estudos estimam 4,6 milhões de novos casos de demência a cada ano (um caso a cada 7 segundos)[12][13]. Com o aumento na proporção de idosos na população de quase todos os países, estima-se que o número de pessoas com demência suba para 139 milhões em 2050[14]. No Brasil, estima-se que quase 2 milhões de pessoas viviam com demência em 2019[15][16].

O impacto financeiro das demências é enorme. Seus custos correspondem a aproximadamente 1% do PIB mundial, sem considerar os custos indiretos relacionados com a doença, tais como o tempo despendido e o impacto negativo na saúde dos cuidadores[17][18]. Por tais motivos, a DA é reconhecida, bem como outras demências, como um importante problema de Saúde Pública global.

A doença de Alzheimer é caracterizada por déficit de memória e deterioração de múltiplas funções cognitivas. Seus mecanismos ainda não são plenamente conhecidos - acredita-se que a formação de depósitos da proteína Beta-amiloide desencadeie uma cascata de eventos tais como a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau, eventualmente desencadeando necrose nos neurônios e levando ao declínio cognitivo[19][20]. Do ponto de vista neuropatológico, além da presença das placas senis (depósitos de beta-amiloide) e dos emaranhados, é observado no cérebro de indivíduos com DA atrofia cortical difusa e, ainda, processo inflamatório e perda neuronal, com redução da massa cerebral. A progressão dos sintomas está associada a mudanças estruturais nas sinapses colinérgicas em algumas regiões do cérebro e neurotransmissão colinérgica reduzida (diminuição da liberação de um importante neurotransmissor, a acetilcolina, por ação da enzima acetilcolinesterase)[21]. A inflamação desempenha um papel crítico no avanço da DA. Pacientes com doença de Alzheimer têm diminuição dos níveis de enzimas antioxidantes e aumento dos produtos de estresse oxidativo, como lipídios peroxidados e proteínas oxidadas em tecido cerebral[22].

O tratamento da DA é multidisciplinar, de modo a contemplar diversos sintomas da doença e suas peculiaridades[23]. Apesar do esforço no campo da pesquisa farmacológica nos últimos anos, os tratamentos convencionais atualmente disponíveis

para a doença de Alzheimer oferecem pouco avanço no sentido de melhorias cognitivas e funcionais de curto prazo, sem interromper ou reverter o processo neurodegenerativo[24].

Nesse contexto, a ativação do sistema endocanabinoide surge como uma abordagem terapêutica potencial para tratar sintomas do Alzheimer. Em modelos animais e amostras post mortem humanas de cérebro com DA, foi identificada alteração do SEC especialmente em regiões severamente afetadas pela doença, hipocampo e regiões do córtex cerebral[25]. As concentrações dos endocanabinoides anandamida e 2-araquidonilglicerol (2-AG) e de suas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL) estão geralmente elevadas em áreas degeneradas cerebrais em humanos e animais com DA. A micróglia, tipo de célula imunológica do cérebro, bem como células inflamatórias sistêmicas, contém receptores CB1 e CB2. Os receptores CB2 aumentam em cérebros com DA e este aumento está localizado ao redor das placas beta-amiloide na micróglia[26][27].

Os dados sugerem que a terapêutica baseada em canabinoides por meio da ativação dos receptores (por exemplo, CB1 e CB2) ou pela modulação dos endocanabinoides (por exemplo, anandamida, 2-AG e suas respectivas enzimas metabolizadoras) podem produzir efeitos terapêuticos relevantes para DA, reduzindo a neuroinflamação, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo[28]. A ativação dos receptores CB1 e CB2 (principais receptores do SEC) por agonistas naturais ou sintéticos tem efeitos benéficos em modelos experimentais de Alzheimer, reduzindo a ação prejudicial da proteína beta-amiloide e a fosforilação da tau, bem como induzindo a mecanismos intrínsecos de reparação do cérebro, melhorando a neurogênese[29]. A ativação do receptor CB1 reduz a liberação de glutamato, atenua a entrada de íons cálcio nas células e com isso reduz a excitotoxicidade e a morte celular. A atividade do receptor CB2 gera remoção de proteína beta-amiloide pelos macrófagos e redução da inflamação[26]. O efeito anti-inflamatório da atividade do receptor CB2 parece ser promissor na modulação da inflamação e neurotoxicidade em DA[36].

Canabinoides à base de CBD e THC já são citados pela Alzheimer's Disease International (ADI), federação internacional de associações de Alzheimer vinculada à Organização Mundial da Saúde, entre o rol de medicamentos atualmente sob estudo

com evidências de efeitos antidepressivos serotoninérgicos para pacientes de DA[14][15][31]. Foi demonstrado em ensaios laboratoriais que o THC inibe a enzima acetilcolinesterase e previne o acúmulo de proteína beta-amiloide induzido por esta enzima, superando medicamentos tradicionais[32][33]. Em um estudo aberto, 10 entre 11 pacientes institucionalizados que tinham o óleo com THC adicionado aos fármacos tradicionais, demonstraram melhora significativa em sintomas neuropsiquiátricos como alucinações, agitação, irritabilidade, apatia e sono, assim como redução do nível de estresse do cuidador[34]. Um estudo duplo-cego realizado com administração de CBD em pacientes saudáveis identificou possível relação entre o CBD e o aumento do fluxo sanguíneo cerebral para o hipocampo, região do cérebro relacionada ao processamento da memória[35]. O CBD também se mostrou promissor em diversos modelos animais de neurodegeneração, bem como ensaios clínicos para Parkinson, Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica[36]. Estudos realizados em ratos sugerem relação entre a indução de canabinoides no hipocampo e a liberação do neurotransmissor acetilcolina[37].

Ademais, existem mais de 100 fitocanabinoides e terpenos presentes na planta da maconha que podem apresentar potencial neuroprotetor[22]. Canabinoides como cannabidivarina (CBDV) e cannabigerol (CBG) demonstraram eficácia em estudos in vitro da doença de Alzheimer[38]. Canabinoides sintéticos isolados, com perfis farmacológicos diversos, também têm sido testados para o Alzheimer. Resultados de experimento duplo-cego realizado em pacientes de DA com sintomas de agitação sugerem que o canabinoide sintético nabilona, que “imita” o THC, pode ter efeitos anti-inflamatórios, agindo sobre o estresse oxidativo e a neuroinflamação associados à gravidade da agitação[39]. Outro estudo com 40 pacientes com alteração de comportamento testou o uso de dronabinol, sintético similar ao THC, e concluiu pela possível utilidade para combater a falta de apetite dos pacientes e reduzir a agitação[40].

Estudos científicos não clínicos que relacionam DA e SEC têm apontado redução de neuroinflamação, neurotoxicidade, excitotoxicidade, apoptose e estresse oxidativo, além de estímulo à neurogênese e fluxo sanguíneo cerebral. Os sintomas de DA que podem responder à cannabis incluem insônia, paranóia, ansiedade, disforia, dor, hiporexia e perda de peso. Em doses baixas, a terapia canabinoide pode mostrar efetividade e boa tolerabilidade para alterações comportamentais, possibilitando tratamento domiciliar para os pacientes e evitando a institucionalização.

Conclusão

A utilização da maconha no tratamento da doença de Alzheimer, ainda que de forma incipiente, já é uma realidade praticada no Brasil e no mundo. Destaca-se a necessidade de aprimoramento dos conhecimentos acerca dos mecanismos dos canabinoides a nível celular[41], bem como a realização de mais estudos controlados randomizados de longo prazo, que explorem diferentes tipos de medicamentos à base de cannabis[42].

Observa-se a necessidade de ampliação do debate técnico-científico para investigar o potencial neuroprotetor total dos compostos canabinoides, os mecanismos subjacentes aos seus efeitos protetores, bem como explorar as suas combinações e sua potencial capacidade neuroprotetora[22]. Para tal, é salutar que se permita o amplo acesso à planta, inclusive o auto cultivo para que a humanidade tenha acesso a todo o potencial medicamentoso que a planta tem a oferecer.

Referências Bibliográficas

[1] United Nations, Department of Economic and Social Affairs. 2023. World Social Report 2023: Leaving No One Behind In An Ageing World. Disponível em: <<https://www.un.org/development/desa/dspd/wp-content/uploads/sites/22/2023/01/2023-wsr-fullreport.pdf>>. Acesso em: 14/02/2023.

[2] Jean-Marie Robine (2021). Ageing populations: We are living longer lives, but are we healthier? United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division, UN DESA/POP/2021/TP/NO. 2. Disponível em: <<https://desapublications.un.org/file/653/download>>. Acesso em: 14/02/2023.

[3] Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24084292; PMCID: PMC4159698. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4159698/>>. Acesso em: 13/02/2023.

[4] Kalra, S., Sharma, S.K. Diabetes in the Elderly. Diabetes Ther 9, 493–500 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0380-x>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-018-0380-x#citeas>>. Acesso em: 27/02/2023.

[5] van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2005;76:v2-v7. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/76/suppl_5/v2>. Acesso em: 13/02/2023.

[6] Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. Neuron. 2007 Dec 6;56(5):924-35. doi: 10.1016/j.neuron.2007.10.038. PMID: 18054866; PMCID: PMC2709284. Disponível em: <[https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(07\)00864-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627307008641%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(07)00864-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627307008641%3Fshowall%3Dtrue)>. Acesso em: 05/05/2023.

[7] Jager, G., & Witkamp, R. (2014). The endocannabinoid system and appetite: Relevance for food reward. Nutrition Research Reviews, 27(1), 172-185. doi:10.1017/S0954422414000080. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/nutrition-research-reviews/article/endocannabinoid-system-and-appetite-relevance-for-food-reward/30C65E719848770761B6BEA7D0C1E9CB>>. Acesso em: 28/02/2023.

- [8] Hasbi A, Madras BK, George SR. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain Sciences*. 2023; 13(2):325. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020325>. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3425/13/2/325>>. Acesso em: 14/02/2023.
- [9] Bilkei-Gorzo A. (2012). The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 367(1607), 3326–3341. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481530/>>. Acesso em: 13/02/2023.
- [10] Maroon J, Bost J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surg Neurol Int*. 2018 Apr 26;9:91. doi: 10.4103/sni.sni_45_18. PMID: 29770251; PMCID: PMC5938896. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938896/>>. Acesso em: 27/02/2023.
- [11] Gammon, K. Neurodegenerative disease: Brain windfall. *Nature* 515, 299–300 (2014). <https://doi.org/10.1038/nj7526-299a>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nj7526-299a>>. Acesso em: 13/02/2023.
- [12] Freitas, E. (2013). A detecção da aterosclerose subclínica pode modificar o risco de desenvolvimento da doença cerebrovascular? Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/download/7081/5073>>. Acesso em: 19/03/2023
- [13] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scatzufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0. PMID: 16360788; PMCID: PMC2850264. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360788/>>. Acesso em: 20/04/2023.
- [14] World Health Organization. (2022). Dementia. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>>. Acesso em: 10/02/2023.
- [15] Gauthier S, Webster C, Servaes S, Morais JA, Rosa-Neto P. 2022. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. London, England: Alzheimer's Disease International. Disponível em: <<https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2022.pdf>>. Acesso em: 10/02/2023.

[16] Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. (2019). Em Dia Mundial do Alzheimer, dados ainda são subestimados, apesar de avanços no diagnóstico e tratamento da doença. Disponível em: <<https://sbgg.org.br/em-dia-mundial-do-alzheimer-dados-ainda-sao-subestimados-apesar-de-avancos-no-diagnostico-e-tratamento-da-doenca/>>. Acesso em: 19/03/2023.

[17] Alzheimer's Disease International (2010). World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia. London: ADI. Disponível em: <<https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2010.pdf>>. Acesso em: 08/02/2023.

[18] MACHADO, J. C. (Ed.). Tratado de geriatria e gerontologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

[19] Yuan, P., Zhang, M., Tong, L. et al. PLD3 affects axonal spheroids and network defects in Alzheimer's disease. Nature 612, 328–337 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05491-6>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-022-05491-6#citeas>>. Acesso em: 02/02/2023.

[20] De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. Cell. 2016 Feb 11;164(4):603-15. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.056. PMID: 26871627. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871627/>>. Acesso em: 02/02/2023.

[21] Chierrito, TPC. Síntese de potencial inibidor de acetilcolinesterase para tratamento da Doença de Alzheimer. 2016. 191f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tde-02052016-092044/publico/Tese_Corrigida_Completa.pdf>. Acesso em: 02/02/2023.

[22] Stone NL, Murphy AJ, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. Br J Pharmacol. 2020 Oct;177(19):4330-4352. doi: 10.1111/bph.15185. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32608035; PMCID: PMC7484504. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32608035/>>. Acesso em: 02/02/2023.

[23] Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 13, de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doenças de Alzheimer. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>>. Acesso em: 03/03/2023.

[24] Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2012 366:893-903. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1106668>>. Acesso em: 02/03/2023.

- [25] Morales P, Reggio PH. Emerging Roles of Cannabinoids and Synthetic Cannabinoids in Clinical Experimental Models. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1264:47-65. doi: 10.1007/978-3-030-57369-0_4. PMID: 33332003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332003/>>. Acesso em: 02/02/2022.
- [26] Maroof N, Pardon MC, Kendall DA. Endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans.* 2013 Dec;41(6):1583-7. doi: 10.1042/BST20130140. PMID: 24256258. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24256258/>>. Acesso em: 02/02/2022.
- [27] Nocetti, C. T., Ribeiro, T. G. L. Uso de canabinoides como adjuvante no tratamento da Doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.* v 32, n. 3, p.104-111, nov. 2020. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20201106_103301.pdf>. Acesso em: 02/02/2022.
- [28] López, A., Aparicio, N., Pazos, M.R. et al. Cannabinoid CB2 receptors in the mouse brain: relevance for Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 15, 158 (2018). Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12974-018-1174-9>>. Acesso em: 02/02/2022.
- [29] Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front Pharmacol.* 2014 Mar 5;5:37. doi: 10.3389/fphar.2014.00037. PMID: 24634659; PMCID: PMC3942876. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24634659/>>. Acesso em: 02/03/2023.
- [30] Karl T, Cheng D, Garner B, Arnold JC. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2012 Apr;16(4):407-20. doi: 10.1517/14728222.2012.671812. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22448595. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448595/>>. Acesso em: 10/02/2023.
- [31] World Health Organization. (2023). English/French list of 218 non-State actors in official relations with WHO reflecting decisions of the 152nd session of the Executive Board. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/executive-board/list-of-entities-in-official-relations-with-who.pdf?sfvrsn=c04e75ba_3&download=true>. Acesso em: 10/02/2023.

[32] Ditchfield, J., & Thomas, M. (2014). The Medical Cannabis Guidebook: The definitive guide to using and growing medicinal marijuana. Green Candy Press.

[33] Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE 4th, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, Janda KD. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm*. 2006 Nov-Dec;3(6):773-7. doi: 10.1021/mp060066m. PMID: 17140265; PMCID: PMC2562334. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2562334/#R2>>. Acesso em: 02/03/2023.

[34] Shelef A, Barak Y, Berger U, Paleacu D, Tadger S, Plopsky I, Baruch Y. Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An-Open Label, Add-On, Pilot Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(1):15-9. doi: 10.3233/JAD-150915. PMID: 26757043. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757043/>>. Acesso em: 02/03/2023.

[35] Bloomfield MAP, Green SF, Hindocha C, et al. The effects of acute cannabidiol on cerebral blood flow and its relationship to memory: An arterial spin labelling magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychopharmacology*. 2020;34(9):981-989. doi:10.1177/0269881120936419. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881120936419>>. Acesso em: 03/02/2023.

[36] Iuvone, T., Esposito, G., De Filippis, D., Scuderi, C., & Steardo, L. (2009). Cannabidiol: A promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 15(1), 65–75. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00065.x>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228180/>>. Acesso em: 02/02/2023.

[37] Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:21-47. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143739. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22804774. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22804774/>>. Acesso em: 13/02/2023.

[38] Schubert D, Kepchia D, Liang Z, Dargusch R, Goldberg J, Maher P. Efficacy of Cannabinoids in a Pre-Clinical Drug-Screening Platform for Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2019 Nov;56(11):7719-7730. doi: 10.1007/s12035-019-1637-8. Epub 2019 May 19. PMID: 31104297; PMCID: PMC6815693. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104297/>>. Acesso em: 13/02/2023.

[39] Ruthirakuhan M, Herrmann N, Andreazza AC, Verhoeff NPLG, Gallagher D, Black SE, Kiss A, Lanctôt KL. Agitation, Oxidative Stress, and Cytokines in Alzheimer Disease: Biomarker Analyses From a Clinical Trial With Nabilone for Agitation. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2020 Jul;33(4):175-184. doi: 10.1177/0891988719874118. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31547752. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31547752/>>. Acesso em: 03/02/2023.

[40] Woodward MR, Harper DG, Stolyar A, Forester BP, Ellison JM. Dronabinol for the treatment of agitation and aggressive behavior in acutely hospitalized severely demented patients with noncognitive behavioral symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Apr;22(4):415-9. doi: 10.1016/j.jagp.2012.11.022. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23597932. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597932/>>. Acesso em: 03/02/2023.

[41] Oikonomou, P., Jost, W.H. Randomized controlled trials on the use of cannabis-based medicines in movement disorders: a systematic review. *J Neural Transm* 129, 1247–1256 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02529-x>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-022-02529-x>>. Acesso em: 20/05/2023.

[42] Pratt, M., Stevens, A., Thuku, M. et al. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Syst Rev* 8, 320 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1243-x>. Disponível em: <<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-019-1243-x#rightslink>>. Acesso em: 23/02/2023.