

Evidências do uso de canabinóides na Doença de Alzheimer e na Doença de Parkinson.

Kaike Augusto Ferraz dos Santos, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Luana Bombana Neves, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Amanda Gubert Alves dos Santos, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil, amanda.gubert@grupointegrado.br

Esta revisão integrativa de 14 estudos analisa o potencial terapêutico dos canabinóides para a Doença de Alzheimer (DA) e para a Doença de Parkinson (DP), revelando evidências contrastantes entre as duas patologias e entre modelos clínicos e pré-clínicos. Para a DA, estudos em humanos focam no manejo de sintomas neuropsiquiátricos, onde análogos sintéticos de THC (nabilona, dronabinol) mostraram alguma eficácia na agitação, mas com alta incidência de efeitos adversos como sedação e letargia, enquanto extratos da planta (THC:CBD) apresentaram resultados mais promissores e seguros; já os estudos em animais para DA sugerem um potencial modificador da doença, com doses ultra-baixas de THC e CBD demonstrando neuroproteção, redução de β -amiloide e melhora da função mitocondrial. Em relação à DP, a pesquisa clínica é mista: o nabilone (sintético) mostrou eficácia na redução de sintomas não motores, mas uma combinação de CBD e THC falhou em demonstrar benefícios motores, enquanto estudos pré-clínicos indicam que o $\Delta 9$ -THCV pode ser eficaz na redução da discinesia induzida por L-DOPA.

Palavras-chave: Canabidiol. Doença de Alzheimer. Doença de Parkinson. Neuroproteção. Sistema Endocanabinoide.

This integrative review of 14 studies analyzes the therapeutic potential of cannabinoids for Alzheimer's Disease (AD) and Parkinson's Disease (PD), revealing contrasting evidence between the two pathologies and between clinical and preclinical models. For AD, human studies focus on the management of neuropsychiatric symptoms, where synthetic THC analogs (nabilone, dronabinol) showed some efficacy for agitation but with a high incidence of adverse effects (sedation, lethargy), whereas plant-based extracts (THC:CBD) presented more promising and safer results. Animal studies for AD suggest a disease-modifying potential, with ultra-low doses of THC and CBD demonstrating neuroprotection, β -amyloid reduction, and improved mitochondrial function. Regarding PD, clinical research is mixed: nabilone (synthetic) showed efficacy in reducing non-motor symptoms, but a combination of CBD and THC failed to demonstrate motor benefits, while preclinical studies indicate that $\Delta 9$ -THCV may be effective in reducing L-DOPA-induced dyskinesia.

Keywords: Cannabidiol. Alzheimer's Disease. Parkinson's Disease. Neuroprotection. Endocannabinoid System.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson (DP) estão entre as principais doenças neurodegenerativas que acometem a população, afetando milhões de pessoas e representando um enorme desafio de saúde pública devido ao envelhecimento populacional e à ausência de tratamentos curativos (Sequeira et al., 2024; Chopade et al., 2023). A DA é uma enfermidade debilitante caracterizada por deterioração cognitiva progressiva, irreversível e heterogênea, que evolui para a dependência total de cuidadores. Os sintomas progridem de esquecimento e alterações de humor para quadros graves, resultando em alta vulnerabilidade a infecções que podem levar ao óbito. A patologia da DA, cuja origem ainda é pouco conhecida, oferece poucas opções de tratamento que são, em sua maioria, paliativas e focadas apenas nos sintomas (Albertyn et al., 2025).

Por sua vez, a DP é um distúrbio neurológico degenerativo que afeta o sistema motor, manifestando-se por tremores, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Sua etiologia reside primariamente na degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, levando à diminuição da produção de dopamina, essencial para o controle do movimento (Trinca et al., 2021 e 2023).

Considerando que a patogênese dessas doenças envolve a neuroinflamação e disfunção sináptica, o Sistema Endocanabinóide (SEC) se torna um importante alvo terapêutico. O SEC é um sistema de comunicação neuromodulador composto pelos receptores CB1 e CB2 acoplados à proteína G, pelos endocanabinoides (como anandamida e 2-araquidonoilglicerol) e pelas enzimas do seu metabolismo. Juntos, esses componentes modulam processos biológicos como sono, humor, apetite, memória e respostas à dor (Tanganeli et al., 2023).

A ativação dos receptores CB1 e CB2 tem sido apontada como uma possível estratégia terapêutica, associada à modulação de vias envolvidas na neuroproteção (Möller et al. 2025). Uma vez que os fitocanabinoides presentes na *Cannabis sativa* interagem diretamente com esses receptores (Di Meo et al., 2022; Zou; Kumar, 2018), esta planta e seus componentes se tornaram alvos de estudo em doenças neurodegenerativas (Möller et al. 2025; Peball et al. 2020).

Os efeitos terapêuticos da *Cannabis* são reconhecidos desde a antiguidade, e seu uso medicinal surge como uma alternativa natural. Sendo a *C. sativa* uma fonte de metabólitos, com mais de 400 compostos químicos isolados, incluindo mais de 100 fitocanabinoides, sendo os mais abundantes o Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD) (Cassano et al., 2020). O THC atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, sendo responsável pelos efeitos psicoativos e terapêuticos da planta (Tsuboi et al., 2018; Zou; Kumar, 2018), enquanto o CBD modula o SEC de forma indireta e apresenta propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras sem efeitos psicoativos (Blebea et al., 2024; Borgonetti et al., 2022). Outros compostos da planta também interagem com o SEC, ampliando o seu potencial terapêutico (Blebea et al., 2024).

Este potencial terapêutico, associado à legalização da Cannabis em diversos países, resultou em alta procura, o que tem levado muitos pacientes com DP a se automedicarem (Holden et al., 2022; Yenilmez et al., 2021). Este fato ocorre sem o respaldo de estudos conclusivos sobre riscos e benefícios para a DP (Oikonomou et al., 2022; Urbi et al., 2022). A informação é insuficiente devido à diversidade de formas e gêneros da planta e às dificuldades impostas pelas regulamentações governamentais de alguns países para a realização de pesquisas (Ying Liu et al., 2024).

Portanto, o objetivo desta revisão é analisar as evidências mais recentes sobre o uso de canabinóides no tratamento da DA e da DP, integrando os resultados dos ensaios clínicos com humanos e os achados de estudos pré-clínicos.

MÉTODO

O presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura, na qual foi realizada uma estratégia de busca detalhada, seguindo passos de busca e aplicação de critérios para garantir a rastreabilidade e a transparência dos artigos incluídos.

A busca primária e abrangente foi conduzida na base de dados PubMed utilizando os descritores controlados do vocabulário MeSH (*Medical Subject Headings*), como descrito na tabela 1.

Tabela 1 - Estratégia de busca

Blocos de Busca	Descritores MeSH	Resultados Iniciais
Bloco 1	("Cannabis"[Mesh] OR "Cannabinoids"[Mesh] OR "Cannabidiol"[Mesh] OR "Medical Marijuana"[Mesh])	32.938
Bloco 2	((("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Parkinson Disease"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh] OR "Cognitive Dysfunction"[Mesh]))	440.264
Combinação Final	(Bloco 1) AND (Bloco 2)	557
Filtro Temporal	Artigos publicados nos últimos 10 anos	387
Filtro de Acesso	<i>Free Full Text</i> (Texto Completo)	178

A seleção dos artigos foi realizada em duas fases: triagem por título e resumo, seguida de leitura completa seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Foram considerados para inclusão estudos originais, abrangendo ensaios clínicos e estudos pré-clínicos, com o foco principal na intervenção sendo o uso de Canabidiol ou produtos contendo outros canabinóides, como o THC e seus análogos sintéticos. Os estudos deveriam investigar a aplicação de canabinóides em pacientes ou modelos animais com diagnóstico confirmado de Doença de Alzheimer e/ou Doença de Parkinson, independentemente da fase da doença.

Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão bibliográfica, resumos de conferências, teses, dissertações ou cartas ao editor. Também foram excluídos

estudos com pacientes em fase de investigação das doenças, sem um diagnóstico confirmado.

A seguir, foram construídas tabelas para a extração e tabulação das informações mais importantes de cada artigo. Os dados foram separados por doença, permitindo a análise comparativa entre design do estudo, dosagem e mecanismos propostos.

REVISÃO DE LITERATURA

A busca inicial, realizada em 23 de julho de 2025, resultou na identificação de 178 estudos em texto completo. Destes, 164 foram excluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. O presente trabalho se baseia na análise de 14 estudos selecionados que atenderam a todos os requisitos metodológicos.

O SEC vem sendo discutido nos últimos anos como um potencial alvo terapêutico para a DA e para a DP. Este é um complexo sistema de sinalização envolvido na regulação de diversos processos fisiológicos do corpo, como a resposta inflamatória, a atividade do sistema imunológico, a adaptação neuronal e o funcionamento sináptico. Além disso, o SEC influencia funções cognitivas, memória e ansiedade. Dessa forma, apresenta relevância terapêutica na DA e DP por atuar em processos de inflamação, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade e metabolismo de proteínas A β e tau (Moller, 2025).

O SEC desempenha um papel crucial na neuroproteção e modula processos patológicos em doenças neurodegenerativas, como a DA e a DP, incluindo neuroinflamação e estresse oxidativo. Canabinóides, como o CBD e o THC, atuam principalmente nos receptores CB1 (localizados no Sistema Nervoso Central - SNC) e CB2 (presentes em células da micróglia). O receptor CB2, em particular, media potentes efeitos anti-inflamatórios ao reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Adicionalmente, o CBD demonstra fortes propriedades antioxidantes e pode exercer um papel anti apoptótico e neurotrófico, protegendo neurônios dopaminérgicos e inibindo a agregação de proteínas tóxicas (como a beta-amiloide na DA), o que sugere uma abordagem multi alvo para o manejo dessas condições (Liu 2024).

Entre os diversos mecanismos e alvos investigados em relação à patogênese e potenciais novas terapias para as doenças neurodegenerativas, como a DA e DP, destaca-se a ativação dos receptores CB1 e CB2 que tem sido apontada como uma possível estratégia terapêutica, uma vez que está associada à modulação de vias envolvidas na neuroproteção (Möller et al. 2025; Peball et al. 2020). Apesar de poucas intervenções farmacológicas alterarem o curso da DA, muitos ensaios clínicos em humanos concentram-se no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos, especialmente agitação e comportamento agressivo. Dessa forma, a Tabela 2 compila os principais trabalhos com humanos que exploraram a aplicação clínica de canabinóides na DA.

Tabela 2 - Estudos sobre a Doença de Alzheimer com humanos

Estudo	Composto	Via de Administração	Dosagem	Duração	Resultados Principais	Mecanismos Propostos
Albertyn (2025)	Nabiximols (THC:CBD 1:1)	Oromucosa (Spray)	Titulada até 27 mg/dia	4 semanas	Viabilidade e segurança, eficácia não avaliada. Sem efeitos adversos.	Modulação do SEC para regulação do humor e comportamento
Palmieri (2023)	Extrato THC:CBD (~44:1)	Sublingual (Óleo)	12 mg de THC + 0,27 mg de CBD por dia	12 semanas	Melhora significativa em agitação, cognição e perda de peso. Sem efeitos adversos.	Neuroproteção via receptores CB1/CB2, redução de β -amiloide e ação anti-inflamatória
Cohen (2021)	Dronabinol (THC sintético)	Oral (Cápsula)	2,5 mg ao deitar (titulação não descrita)	3 semanas	Sonolência e agitação excessiva levaram a interrupções	Ação canabinoide como uma nova classe para tratar a agitação
Herrmann (2019)	Nabilona (análogo THC)	Oral (Cápsula)	1-2 mg/dia	6 semanas	Melhora na agitação e nos sintomas neuropsiquiátricos. Sedação e letargia comuns	Agonista de receptores CB1 e CB2

THC: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. CBD: Canabidiol. SEC: Sistema Endocanabinóide.

Herrmann et al. (2019), realizou um estudo randomizado, duplo-cego e cruzado para avaliar a eficácia e segurança do nabilone (análogo sintético do THC) em pacientes com DA utilizando uma dosagem flexível com base na tolerabilidade. A nabilona foi eficaz na melhora da agitação e dos sintomas neuropsiquiátricos. Contudo, os autores relataram que a sedação e a letargia foram efeitos adversos comuns, embora tenham sugerido que a ocorrência poderia ser diminuída por meio de dosagem personalizada e monitoramento rigoroso dos eventos adversos. Sugerindo assim que o nabilone pode ser uma alternativa mais segura aos antipsicóticos atípicos, sendo um agonista de receptores CB1 e CB2.

A dificuldade com a tolerabilidade e a administração é um tema recorrente. Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com dronabinol (THC sintético) apresentou alguns desafios significativos. O estudo relatou a descontinuação precoce do uso do composto canabinoide devido a diversos fatores, como agitação excessiva, fala arrastada, sonolência e problemas com a

administração, como incapacidade de engolir e o abandono familiar após solicitação de manejo mais ativo da medicação e após aparente falha na melhora. Embora o estudo tenha apontado para o potencial do dronabinol, a experiência demonstrou que a alta incidência de efeitos adversos, mesmo em doses baixas, pode limitar sua aplicação clínica (Cohen et al., 2021).

Em contraste com os análogos sintéticos, o uso de extratos da planta tem mostrado resultados promissores. O ensaio clínico retrospectivo, analítico, observacional e espontâneo dirigido por Palmieri et al. (2023), investigou a ação terapêutica do extrato oral de cannabis (THC:CBD) em pacientes com DA por pelo menos 3 meses. Este estudo apresentou resultados significativos e promissores, mostrando que o extrato é eficaz e seguro na melhora da agitação, cognição, apatia, irritabilidade, distúrbios do sono e apetite. Um fator importante é que não foram apresentados efeitos adversos pelos pacientes tratados. Contudo, apesar de ter apresentado resultados promissores, apresentou também algumas limitações metodológicas, como a ausência de grupo controle e pequena coorte clínica, não garantindo que os resultados possam ser replicados em pesquisas futuras com tamanho amostral maior. Além disso, foram utilizados questionários auto administrados que são ferramentas práticas, mas apresentam limitações quanto à objetividade na avaliação das funções neurológicas de pacientes com DA. Dessa forma, os autores concluíram que devido a falta de estudos clínicos nesta área, necessita-se de mais ensaios, principalmente estudos controlados randomizados, para estudar a farmacocinética e a farmacodinâmica do tratamento.

Em linha com a necessidade de mais ensaios clínicos, o estudo piloto randomizado de Albertyn et al. (2025) utilizou nabiximóis Sativex® em spray oral. Seu principal objetivo foi avaliar a viabilidade do estudo e a segurança da formulação. Os achados deste estudo apontaram para os desafios práticos, como o sub-recrutamento de participantes devido a pandemia de COVID-19 e ressaltaram a necessidade de um estudo confirmatório de eficácia, mais robusto e amplo, para avaliar o potencial terapêutico dos nabiximóis para os sintomas de agitação na DA.

Em síntese, a pesquisa clínica em DA demonstra uma tendência promissora no controle dos sintomas neuropsiquiátricos com canabinóides, mas ressalta a importância da escolha do composto, da dosagem e da tolerabilidade (Cohen et al., 2021; Herrmann et al. 2019). Enquanto extratos da planta sugerem um perfil de efeitos adversos mais favorável (Palmieri et al. 2023). Contudo, os trabalhos destacam a necessidade de monitoramento rigoroso e de estudos com maiores populações.

Para investigar terapias que modifiquem o curso da DA, é importante melhorar a compreensão dos mecanismos patológicos e moleculares. Nesse sentido, modelos animais têm sido amplamente utilizados para investigar os mecanismos celulares e moleculares da DA, permitindo compreender processos como a deposição de proteínas β -amiloide e tau, a neuroinflamação e a disfunção sináptica (Möller et al., 2025; Sánchez-Fernández et al., 2024; Fihurka et al.,

2022). Além disso, esses modelos fornecem uma base experimental essencial para avaliar potenciais estratégias terapêuticas antes da aplicação clínica. Nesta revisão de literatura, foram reunidos estudos pré-clínicos em modelos animais, os quais estão detalhados na Tabela 3.

Tabela 3 - Estudos sobre a Doença de Alzheimer com animais

Estudo	Composto	Via de Administração	Dosagem	Duração	Resultados Principais	Mecanismos Propostos
Möller (2025)	WIN 55,212-2 (sintético)	Intraperitoneal	0,2 mg/kg	42 dias	Melhora cognitiva e motora, redução de amiloide. Sem efeitos adversos.	Ação em receptores CB1/CB2, redução do acúmulo de A β e da ativação glial
Khodadadi (2024)	CBD	Inalação	5 mg (não especifica dose/dia)	7 meses	Melhora cognitiva, aumento da acetilcolina. Sem efeitos adversos.	Aumento da sinalização colinérgica, ativação de células imunes inatas e redução do estresse oxidativo
Sánchez-Fernández (2024)	THC + CBD	Intraperitoneal	10 mL/kg de peso corporal	5 semanas	Melhora cognitiva, neuroproteção. Sem efeitos adversos.	Neuroproteção, modulação da dinâmica do glutamato e redução da inflamação neuronal
Nitzan (2022)	THC (dose ultra-baixa)	Intraperitoneal	0,002 mg/kg	Dose única	Melhora cognitiva duradoura. Sem efeitos adversos.	Modulação de receptores TrkB no hipocampo, restaurando a sinalização neurotrófica
Fihurka (2022)	THC (baixa dose)	Intranasal	0,002 e 0,02 mg/kg	3 meses	Melhora a memória espacial. Redução dos níveis de A β e melhora da função mitocondrial. Sem efeitos adversos.	Redução da toxicidade do A β , neuroproteção via homeostase mitocondrial
Faria (2022)	CBD	Intraperitoneal	20 mg/kg	1 semana	Melhora da memória e normalização do metabolismo da glicose.	Normalização do metabolismo da glicose, efeito anti-inflamatório

THC: Δ 9-Tetrahydrocannabinol. CBD: Canabidiol. SEC: Sistema Endocanabinóide.

A pesquisa pré-clínica aponta o THC como um agente terapêutico promissor, desde que administrado em doses ultra-baixas, tratando a DA de forma eficaz e prevenindo efeitos psicotrópicos indesejados. Em um estudo experimental (Nitzan et al., 2022), a administração de uma dose única ultrabaixa de THC demonstrou um efeito duradouro, sendo capaz de restaurar a função cognitiva. Este efeito dose-dependente foi relacionado a um mecanismo molecular de ativação do receptor CB1, aumento da expressão de TrkB (receptor de BDNF) e acetilação da histona, sugerindo uma via de plasticidade e neuroproteção.

De forma complementar, Fihurka et al. (2022) reforçaram essa evidência ao demonstrar que a administração intranasal de THC de mesma dosagem, durante três meses, resultou em melhora cognitiva associada à redução dos níveis de β -amiloide ($A\beta$) no cérebro e no plasma. Os autores observaram ainda que este efeito neuroprotetor estava associado a alterações benéficas na função mitocondrial, como o aumento da expressão de proteínas como MFF e OPA1. O tratamento também não induziu efeitos psicotrópicos ou adversos detectáveis, incluindo alterações significativas no sistema imune periférico, como nos níveis de citocinas inflamatórias ou subpopulações de células imunes no sangue. Esses achados demonstraram que os efeitos observados podem estar relacionados à ativação dos receptores canabinóides, especialmente o CB1. Além de validar o uso do THC em baixas doses por via intranasal como uma estratégia promissora para o tratamento de déficits cognitivos na DA, otimizando a biodisponibilidade e minimizando os efeitos colaterais do THC.

Além dos efeitos neuroprotetores diretos do THC, outros canabinóides demonstram mecanismos de ação distintos, atacando diferentes aspectos da patologia da DA. O estudo de Faria et al. (2022), por exemplo, demonstrou que a administração de 20 mg/kg de CBD por via intraperitoneal durante uma semana foi capaz de normalizar o metabolismo da glicose no cérebro, um mecanismo importante para a homeostase energética cerebral que é frequentemente comprometido na DA.

Adicionalmente, em relação a vias alternativas de administração, Khodadadi et al. (2024) evidenciaram que o CBD inalatório atua por um mecanismo distinto, aumentando a sinalização colinérgica, relevante para a memória, e estimulando células imunes inatas, o que culmina em melhora cognitiva após sete meses de tratamento, destacando a relevância da via colinérgica na DA.

No mesmo contexto, compostos sintéticos também vêm ganhando destaque. Möller et al. (2025) mostraram que a administração de um canabinoide sintético resultou em melhora cognitiva e motora e, mais importante, reduziu significativamente a deposição de $A\beta$ e a ativação glial, processos centrais da neuroinflamação e neurodegeneração através de sua ação em receptores CB1/CB2.

Por fim, estratégias de combinação também foram exploradas e sugerem um potencial sinérgico. Sánchez-Fernández et al. (2024) observaram que a administração conjunta de THC e CBD apresentou efeito neuroprotetor

relevante, mediado pela modulação da dinâmica do glutamato no hipocampo, destacando o potencial sinérgico entre os fitocanabinoides.

A análise conjunta desses estudos em animais demonstra a versatilidade dos canabinóides em atuar em diversos aspectos da patologia da DA. Desde a modulação do metabolismo da glicose (Faria et al., 2022) e a otimização da função mitocondrial (Fihurka et al., 2022), até a ação clássica na placa β -amiloide e na neuroinflamação (Möller et al., 2025). Essa diversidade mecanicista, juntamente com a eficácia observada em doses ultrabaixas de THC (Nitzan et al., 2022), sugere que os canabinóides não apenas aliviam os sintomas, mas possuem um potencial real para serem agentes modificadores da doença, um desafio para a pesquisa clínica elucidar em pacientes humanos.

Em continuidade à análise das doenças neurodegenerativas, a pesquisa em DP também tem investigado o potencial dos canabinoides, com um foco particular no manejo de sintomas motores e não motores que afetam significativamente a qualidade de vida (Peball et al., 2020; Liu et al., 2024; Espadas et al., 2020). Os principais achados sobre a DP estão na Tabela 4.

Tabela 4 - Estudos sobre a Doença de Parkinson

Estudo	Composto	Via de Administração	Dosagem	Duração	Resultados Principais	Mecanismos Propostos
Liu (2024)	CBD + THC	Oral (Solução)	200 mg de CBD + 6,4 mg de THC	3 semanas	Sem benefício motor. Sugestão de piora cognitiva e tontura	Resposta ao placebo, possivelmente mediada pela liberação de dopamina endógena
Peball (2020)	Nabilona	Oral (Cápsula)	Titulada de 0,25 a 1 mg duas vezes ao dia	4 semanas	Redução significativa dos sintomas não motores. Efeitos adversos: Fadiga, tontura	Modulação do sistema endocanabinoide em vias monoaminérgicas, GABAérgicas e opióides
Peball (2019)	Nabilona	Oral (Cápsula)	Titulada de 0,25 a 1 mg duas vezes ao dia	4 semanas	Artigo de protocolo, sem resultados	Agonista parcial de CB1 e CB2, modulando a neurotransmissão para influenciar humor, sono e dor
Espadas (2020)	Δ 9-THCV	Intraperitoneal	2 mg/kg	2 semanas	Redução da discinesia induzida por L-DOPA. Sem efeitos adversos.	Modulação de receptores dopaminérgicos e canabinóides, reduzindo proteínas associadas à plasticidade neuronal patológica

THC: Δ 9-Tetrahydrocannabinol. CBD: Canabidiol. SEC: Sistema Endocanabinoide. Δ 9-THCV: Delta9-Tetrahydrocannabivarina. L-DOPA: Levodopa.

A pesquisa clínica demonstrou que o análogo sintético nabilona pode ser eficaz no manejo de sintomas não motores. Um ensaio clínico de Fase II, duplo-cego e de retirada (Peball et al., 2020), que seguiu o protocolo detalhado em Peball et al. (2019), avaliou a eficácia do nabilona em pacientes com DP. O estudo de Peball et al. (2020), observou uma redução significativa dos sintomas não motores. O mecanismo proposto é a modulação do sistema endocanabinóide em vias monoaminérgicas, GABAérgicas e opióides, agindo como um agonista parcial de CB1 e CB2. Contudo, o estudo também relatou fadiga e tontura como efeitos adversos.

Por outro lado, o uso de extratos combinados apresentou resultados menos favoráveis no manejo dos sintomas motores. O ensaio clínico randomizado e duplo-cego de Liu et al. (2024), não encontrou benefício motor e ainda levantou a sugestão de piora cognitiva e o relato de tontura. Os autores sugeriram que o forte efeito placebo pode estar mediando a resposta observada, possivelmente via liberação de dopamina endógena. Este achado reforça que a proporção e a dosagem dos canabinóides, bem como a complexidade da DP, podem limitar a eficácia em sintomas motores.

A pesquisa pré-clínica também busca a elucidação dos mecanismos associados, especialmente no tratamento da discinesia induzida pela L-DOPA, uma complicação comum da terapia de reposição dopaminérgica. O THC pode apresentar capaz de prevenir significativamente o aparecimento de sinais discinéticos em camundongos mutantes tratados com L-DOPA. O mecanismo de ação envolve o perfil antagonista do receptor CB1, que possui ação anti discinética e a ativação do receptor CB2, que tem ação neuroprotetora e antioxidante. Este efeito protetor foi relacionado a uma redução nos marcadores moleculares FosB e pACh3 no estriado, que estão exacerbados após o tratamento com L-DOPA (Espadas, 2020).

Assim, enquanto a pesquisa clínica (Peball et al., 2020) aponta para a eficácia do nabilone no controle de sintomas não motores, a evidência pré-clínica (Espadas et al., 2020) sugere o papel do THC na modulação da discinesia, um dos maiores desafios do tratamento da DP. O contraste com os resultados de Liu et al. (2024) destaca a necessidade de estudos mais rigorosos para definir o composto e a dosagem ideais para cada manifestação da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão de literatura evidenciou um panorama complexo do uso terapêutico dos canabinóides na DA e DP. Para a DA, os achados clínicos apontam que extratos naturais de *Cannabis* (THC:CBD) apresentam perfil mais seguro e promissor para sintomas neuropsiquiátricos, como agitação, em comparação com análogos sintéticos, que causam mais efeitos adversos. Já os estudos pré-clínicos revelam um potencial modificador da doença, com doses ultra baixas de THC e CBD promovendo neuroproteção e redução de placas amiloides.

Na DP, o cenário é misto: enquanto a nabilona sintética mostrou eficácia para sintomas não motores, a combinação CBD com THC não beneficiou sintomas

motores, embora o THC demonstre potencial pré-clínico contra discinesias induzidas por L-DOPA.

Em síntese, os canabinóides emergem como uma classe terapêutica versátil, mas sua aplicação clínica é limitada pela heterogeneidade dos estudos, escassez de ensaios clínicos robustos e desafios regulatórios. A translação do promissor potencial pré-clínico para a prática médica exige a realização de futuros ensaios clínicos controlados e de larga escala para definir com precisão os compostos, doses e populações ideais para cada condição neurodegenerativa.

Além das limitações metodológicas, os desafios regulatórios representam um obstáculo substancial para o avanço da pesquisa e o acesso dos pacientes aos tratamentos com canabinóides. Em muitos países, a Cannabis e seus derivados ainda são classificados como substâncias controladas de Schedule I (como nos EUA) ou com restrições equivalentes (como no Brasil), o que impõe barreiras burocráticas complexas para a aprovação de estudos clínicos, a importação de padrões farmacêuticos de canabinóides e a padronização de extratos. Esta situação cria um ambiente de incerteza para investigadores e investidores, dificultando a realização de ensaios clínicos randomizados de grande escala e de longo prazo, que são o padrão-ouro para a medicina baseada em evidências.

Conseqüentemente, a escassez de evidências clínicas robustas gera um ciclo vicioso: a falta de dados consistentes leva a agências reguladoras, como a ANVISA no Brasil e a FDA nos EUA, a aprovarem poucas formulações, mantendo os medicamentos à base de canabinóides com um alto custo e acesso limitado, muitas vezes restrito a programas de uso compassivo ou como terapia de última linha. Este cenário não apenas retarda o progresso científico, mas também perpetua a automedicação sem supervisão adequada, expondo os pacientes a riscos desconhecidos de produtos com qualidade, dosagem e pureza não verificadas. Portanto, a superação dessas barreiras regulatórias é um passo crucial para traduzir o potencial terapêutico demonstrado em laboratório em opções de tratamento seguras, eficazes e acessíveis para a população.

REFERÊNCIAS

ALBERTYN, C et al. Sativex (nabiximols) for the treatment of Agitation & Aggression in Alzheimer's dementia in UK nursing homes: a randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. **Age and Ageing**, v. 54, n. 6, p. afaf149, 2025.

BLEBEA, N et al. Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 8, p. 4204, 10 abr. 2024.

BORGONETTI, V et al. Non-psychotropic Cannabis sativa L. phytocomplex modulates microglial inflammatory response through CB2 receptors-, endocannabinoids-, and NF- κ B -mediated signaling. **Phytotherapy Research**, v. 36, n. 5, p. 2246–2263, maio 2022.

CASSANO, T et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in Pharmacology**. Mar. 2020.

CHOPADE, Puja et al. Alzheimer's and Parkinson's disease therapies in the clinic. **Bioengineering & Translational Medicine**, v. 8, n. 1, p. e10367, jan. 2023.

COHEN, L et al. Study rationale and baseline data for pilot trial of dronabinol adjunctive treatment of agitation in Alzheimer's dementia (THC-AD). **International psychogeriatrics**, v. 36, n. 12, p. 1245-1250, 2024.

DE PAULA FARIA, D et al. Cannabidiol treatment improves glucose metabolism and memory in streptozotocin-induced Alzheimer's disease rat model: a proof-of-concept study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1076, 2022.

DI MEO, C et al. Effects of Rare Phytocannabinoids on the Endocannabinoid System of Human Keratinocytes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5430, 12 maio 2022.

ESPADAS, I et al. Beneficial effects of the phytocannabinoid Δ 9-THCV in L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 141, p. 104892, 2020.

FIHURKA, O et al. The Memory Benefit to Aged APP/PS1 Mice from Long-Term Intranasal Treatment of Low-Dose THC. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 8, p. 4253, 2022.

HERRMANN, N et al. Randomized placebo-controlled trial of nabilone for agitation in Alzheimer's disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 11, p. 1161-1173, 2019.

HOLDEN, S. et al. Higher risk, higher reward? Self-reported effects of real-world cannabis use in Parkinson's disease. **Movement disorders clinical practice**, v. 9, n. 3, p. 340-350, 2022.

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.

LIU, Y et al. Short-Term Cannabidiol with Δ -9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease: A Randomized Trial. **Movement Disorders**, v. 39, n. 5, p. 863-875, 2024.

MÖLLER, J et al. The synthetic cannabinoid WIN 55,212-2 attenuates cognitive and motor deficits and reduces amyloid load in 5XFAD Alzheimer mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 247, p. 173944, 2025.

NITZAN, K et al. An ultra-low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol alleviates alzheimer's disease-related cognitive impairments and modulates TrkB receptor expression in a 5XFAD mouse model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 16, p. 9449, 2022.

OIKONOMOU, P.; J, W. H. Randomized controlled trials on the use of cannabis-based medicines in movement disorders: a systematic review. **Journal of Neural Transmission**, v. 129, n. 10, p. 1247-1256, 2022.

PALMIERI, B; VADALÀ, M. Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss. **La Clinica Terapeutica**, v. 174, n. 1, 2023.

PEBAL, M et al. Nabilone for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled, double-blind, parallel-group, enriched enrolment randomized withdrawal study (The NMS-Nab Study). **Journal of Neural Transmission**, v. 126, n. 8, p. 1061-1072, 2019.

PEBAL, M et al. Non-motor symptoms in Parkinson's disease are reduced by nabilone. **Annals of Neurology**, v. 88, n. 4, p. 712-722, 2020.

SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ, N et al. A combination of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol modulates glutamate dynamics in the hippocampus of an animal model of Alzheimer's disease. **Neurotherapeutics**, v. 21, n. 5, p. e00439, 2024.

SEQUEIRA, L et al. Drug Development for Alzheimer's and Parkinson's Disease: Where Do We Go Now? **Pharmaceutics**, v. 16, n. 6, p. 708, 24 maio 2024.

TANGANELI, J et al. O sistema endocanabinoide e as dores orofaciais: atualidades e perspectivas. **BrJP**, v. 6, p. 131-138, 2023.

TRINCA, B, et al. Descrição do perfil epidemiológico por doença de Parkinson entre 2021 e 2023. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences** 6.9 (2024): 321-332.

TSUBOI, K et al. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. **Inflammation and Regeneration**, v. 38, n. 1, p. 28, 1 out. 2018.

URBI, B et al. Effects of cannabis in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Parkinson's disease**, v. 12, n. 2, p. 495-508, 2022.

SIMPAP

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



CENTRO UNIVERSITÁRIO
Integrado



Núcleo de
Empreendedorismo,
Pesquisa e Extensão
Integrado

Apoio



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA
Apoio ao Desenvolvimento Científico
e Tecnológico do Paraná

YENILMEZ, F et al. Cannabis in Parkinson's disease: the patients' view. **Journal of Parkinson's disease**, v. 11, n. 1, p. 309-321, 2021.

ZOU, S; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 13 mar. 2018.