

Canabidiol e THC no tratamento da Doença de Alzheimer: Uma revisão integrativa da literatura

Cannabidiol and THC in the Treatment of Alzheimer's Disease: An integrative literature review

Cannabidiol y THC en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer: Una revisión bibliográfica integradora

Recebido: 04/03/2025 | Revisado: 08/03/2025 | Aceitado: 08/03/2025 | Publicado: 13/03/2025

Daniel Antunes Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-1342>

Universidade Iguçu, Brasil

E-mail: danielantunespi@gmail.com

Amanda Menescal Sias Lins

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6642-8854>

Universidade Iguçu, Brasil

E-mail: amandasias@gmail.com

Maria Eduarda Musser Francisco

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5224-2021>

Universidade Iguçu, Brasil

E-mail: dudamusser10@gmail.com

Resumo

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo que leva à perda progressiva de memória e funções cognitivas. Com o envelhecimento da população, a prevalência da DA aumentou significativamente. Fatores genéticos e desequilíbrio no metabolismo cerebral contribuem para a patogênese da DA. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo é analisar as evidências científicas mais recentes sobre o uso clínico de THC e CBD no tratamento da DA, incluindo o impacto desses compostos nos sintomas, progressão da doença e qualidade de vida dos pacientes. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura realizada na base de dados PubMed, entre 2015 e 2025, utilizando os descritores "THC", "Cannabidiol" e "Alzheimer's disease", combinados pelo operador booleano "AND". Foram selecionados cinco artigos para análise, com base na relevância e coerência com o tema proposto. **Resultados e Discussão:** A revisão identificou que tanto o THC quanto o CBD apresentam potencial terapêutico para aliviar sintomas da DA, como agitação, agressividade, apatia e distúrbios do sono. Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que o THC pode reduzir a impulsividade e agitação, enquanto o CBD, com suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, pode ter efeitos neuroprotetores. A combinação de THC e CBD mostrou resultados promissores na melhoria da memória e redução da deposição de placas β -amiloides em modelos animais. No entanto, a maioria dos estudos apresenta limitações, como amostras pequenas, falta de padronização nas dosagens e ausência de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos. **Conclusão:** Os resultados indicam que o THC e o CBD podem ser úteis no tratamento de sintomas da DA, mas mais pesquisas são necessárias para determinar as dosagens ideais, avaliar os efeitos a longo prazo e garantir a segurança dos pacientes. A personalização dos tratamentos e o acompanhamento constante são fundamentais para o sucesso da terapia.

Palavras-chave: THC; Canabidiol; Doença de Alzheimer.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder that leads to progressive loss of memory and cognitive functions. With the aging of the population, the prevalence of AD has increased significantly. Genetic factors and imbalance in brain metabolism contribute to the pathogenesis of AD. **Objective:** To analyze the most recent scientific evidence on the clinical use of THC and CBD in the treatment of AD, including the impact of these compounds on symptoms, disease progression, and quality of life of patients. **Methodology:** Integrative literature review carried out in the PubMed database, between 2015 and 2025, using the descriptors "THC", "Cannabidiol" and "Alzheimer's disease", combined by the Boolean operator "AND". Five articles were selected for analysis, based on their relevance and coherence with the proposed theme. **Results and Discussion:** The review found that both THC and CBD have therapeutic potential to alleviate AD symptoms, such as agitation, aggression, apathy, and sleep disturbances. Preclinical and clinical studies suggest that THC may reduce impulsivity and agitation, while CBD, with its anti-inflammatory and antioxidant properties, may have neuroprotective effects. The combination of THC and CBD has shown promising results in improving memory and reducing β -amyloid plaque deposition in animal models. However, most studies have limitations, such as small sample sizes, lack of standardization in dosages, and absence of double-blind randomized

clinical trials. Conclusion: The results indicate that THC and CBD may be useful in treating AD symptoms, but more research is needed to determine optimal dosages, evaluate long-term effects, and ensure patient safety. Personalized treatments and ongoing follow-up are essential for the success of therapy.

Keywords: THC; Cannabidiol; Alzheimer's Disease.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que conduce a la pérdida progresiva de la memoria y de las funciones cognitivas. Con el envejecimiento de la población, la prevalencia de la EA ha aumentado significativamente. Los factores genéticos y el desequilibrio en el metabolismo cerebral contribuyen a la patogénesis de la EA. **Objetivo:** Analizar la evidencia científica más reciente sobre el uso clínico del THC y CBD en el tratamiento de la EA, incluyendo el impacto de estos compuestos sobre los síntomas, la progresión de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. **Metodología:** Revisión integradora de la literatura realizada en la base de datos PubMed, entre 2015 y 2025, utilizando los descriptores “THC”, “Cannabidiol” y “Enfermedad de Alzheimer”, combinados mediante el operador booleano “AND”. Se seleccionaron cinco artículos para análisis, con base en su relevancia y coherencia con la temática propuesta. **Resultados y discusión:** La revisión identificó que tanto el THC como el CBD tienen potencial terapéutico para aliviar los síntomas de la EA, como la agitación, la agresión, la apatía y los trastornos del sueño. Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que el THC puede reducir la impulsividad y la agitación, mientras que el CBD, con sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, puede tener efectos neuroprotectores. La combinación de THC y CBD ha mostrado resultados prometedores en la mejora de la memoria y la reducción de la deposición de placa β -amiloide en modelos animales. Sin embargo, la mayoría de los estudios presentan limitaciones, como tamaños de muestra pequeños, falta de estandarización en las dosis y ausencia de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego. **Conclusión:** Los resultados indican que el THC y el CBD pueden ser útiles en el tratamiento de los síntomas de la EA, pero se necesita más investigación para determinar las dosis óptimas, evaluar los efectos a largo plazo y garantizar la seguridad del paciente. La personalización del tratamiento y un seguimiento constante son fundamentales para el éxito de la terapia.

Palabras clave: THC; Cannabidiol; Enfermedad de Alzheimer.

1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo que provoca a perda progressiva de memória e outras funções cognitivas. Com o envelhecimento da população, a prevalência de doenças como o Alzheimer tem aumentado. A idade avançada é o principal fator de risco, e seu impacto afeta não só os pacientes, mas também suas famílias e cuidadores (Cooray et al., 2020a; Scheltens et al., 2021; Schubert et al., 2019).

Atualmente, mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com Alzheimer, e esse número pode ultrapassar 130 milhões até 2050. No Brasil, cerca de 2,7 milhões de pessoas com mais de 60 anos são afetadas pela doença. Embora a causa exata ainda não seja totalmente conhecida, fatores genéticos desempenham um papel importante. Estudos genômicos revelaram mutações em genes como o da proteína precursora β -amiloide (APP), ApoE e Presenilina 1 e 2, além de novas variações genéticas identificadas por meio de estudos de associação em todo o genoma (GWAS) (Dallabrida et al., 2024; Gyombolai et al., 2012; Weller & Budson, 2018; Zou & Kumar, 2018).

A DA é caracterizada por depósitos extracelulares de placas β -amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos por proteína tau hiperfosforilada. Esses acúmulos resultam em perda de comunicação entre os neurônios, levando à morte celular. Recentemente, estudos epigenéticos e transcriptômicos têm identificado potenciais biomarcadores para diagnóstico precoce, além de novas abordagens terapêuticas, incluindo estratégias para interromper o processo neurodegenerativo (Dallabrida et al., 2024; Hickman et al., 2018; Keren-Shaul et al., 2017; Scheltens et al., 2021; Weller & Budson, 2018).

O metabolismo cerebral, particularmente a captação de glicose, também está comprometido na DA. Esse desequilíbrio energético agrava a disfunção neuronal. A microglia, células imunes do sistema nervoso central, desempenha um papel fundamental na resposta inflamatória da DA. A microgliopatia, ou disfunção microglial, contribui para a neuroinflamação, agravando o quadro neurodegenerativo. O gene TREM-2 tem sido amplamente estudado por sua influência na ativação microglial e na resposta inflamatória ao Alzheimer (Hickman et al., 2018; Scheltens et al., 2021; Trojan et al., 2023).

O tratamento atual da DA inclui inibidores da acetilcolinesterase (AChE), como donepezil e rivastigmina, e antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que aliviam os sintomas cognitivos. No entanto, novas terapias, como o uso de anticorpos monoclonais direcionados às placas β -amiloides, têm sido introduzidas, embora ainda sem evidências de impacto a longo prazo na neurodegeneração ou prevenção da doença (Weller & Budson, 2018).

Nos últimos anos, a terapia com canabinoides tem ganhado atenção como uma opção promissora para tratar sintomas de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Huntington. Em particular, o canabidiol (CBD) tem sido amplamente estudado devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e por sua segurança. Estudos clínicos e pré-clínicos não mostram sinais de dependência ou sintomas de abstinência associados ao uso terapêutico de CBD, o que o torna uma alternativa segura para o tratamento em idosos (Dallabrida et al., 2024; Hoch et al., 2019; Minerbi et al., 2019; Tyrakis et al., 2024).

O CBD tem demonstrado potencial para reduzir a inflamação cerebral e o estresse oxidativo, fatores críticos no desenvolvimento da DA. Além disso, ele pode influenciar positivamente os mecanismos dos endocannabinoides e suas vias de sinalização, oferecendo uma abordagem terapêutica complementar para a neurodegeneração. Por esse motivo, o uso de canabinoides, especialmente o CBD, é cada vez mais recomendado em tratamentos de condições relacionadas ao envelhecimento, como as demências (Castillo-Arellano et al., 2023; Weller & Budson, 2018).

A compreensão dos fatores genéticos, metabólicos e inflamatórios envolvidos no Alzheimer, combinada com o desenvolvimento de novas ferramentas de bioinformática e análise molecular, oferece caminhos promissores para o futuro das terapias. Essas abordagens podem não apenas controlar os sintomas, mas também potencialmente interromper o curso da neurodegeneração.

A presente revisão visa buscar e analisar as melhores evidências na literatura atual quanto ao uso clínico de THC e CBD em pacientes acometidos pela doença de Alzheimer.

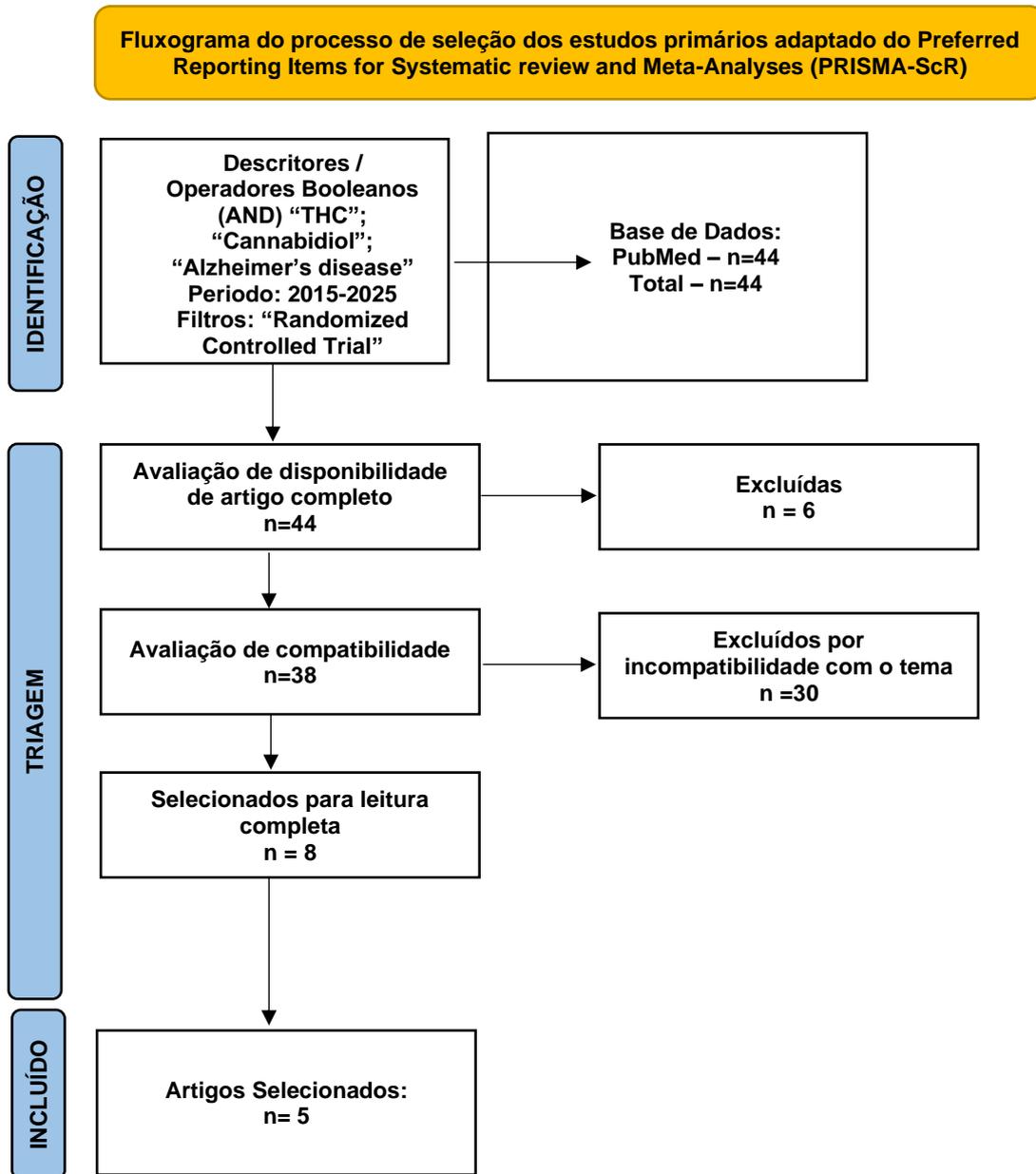
2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados e, qualitativa em relação à discussão realizado sobre esses artigos (Pereira et al., 2018). Trata-se de uma revisão integrativa de literatura (Mattos, 2015; Anima, 2014; Crossetti, 2012) que busca o conhecimento atual sobre uma temática específica, ao identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto, a saber, as indicações de uso clínico de THC e CBD em pacientes acometidos pela doença de Alzheimer. Utilizou-se a base de dados National Library of Medicine (PubMed) no período de 2015 a 2025. Foram utilizadas combinações os seguintes descritores em língua inglesa indexados na base de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “THC”, “Cannabidiol” e “*Alzheimer’s disease*”, e utilizado o operador booleano “AND” para associar os descritores.

A Figura 1, apresenta o processo de seleção dos artigos para o estudo, chegando no final na quantidade de (cinco) artigos.

Os artigos para essa revisão foram escolhidos por dois autores de forma independente através da leitura do Abstract e análise de relevância e coerência com o tema proposto. Em seguida, excluídas as duplicidades, os artigos selecionados foram lidos por completo, sendo excluídos aqueles que não correspondiam ao tema e o restante compõe a presente revisão.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA da seleção dos artigos incluídos no estudo.



Fonte: Autoria própria.

Assim, após uma seleção inicial de 44 artigos, 6 exclusões por não disponibilidade de artigo completo e 30 exclusões por incompatibilidade com o tema, sendo selecionados 5 artigos para responder à pergunta norteadora da pesquisa: “Quais as indicações de uso clínico de THC e CBD em pacientes acometidos pela doença de Alzheimer?”.

3. Resultados e Discussão

Nesta revisão integrativa, buscou-se identificar e sintetizar os estudos mais recentes sobre as indicações clínicas de uso de THC e CBD em pacientes com doença de Alzheimer, incluindo o impacto desses compostos no controle dos sintomas, progressão da doença e qualidade de vida. A análise dos artigos aponta que o uso de THC e CBD está associado a possíveis benefícios nos sintomas DA.

Os estudos revisados fornecem evidências sobre o papel terapêutico/sintomatológico do THC e do CBD na DA, abrangendo diferentes desenhos de pesquisa, como Revisões e estudos Observacionais, que investigam seu potencial para melhorar aspectos como qualidade do sono, ansiedade, agitação, memória e bem-estar geral. O Quadro 1 apresenta uma síntese dos estudos selecionados, com informações detalhadas sobre o ano, autoria, título, desenho do estudo e resultados obtidos, oferecendo uma visão abrangente do estado atual da pesquisa sobre o tema.

Quadro 1 – Síntese dos Trabalhos analisados.

Ano	Autoria	Título	Desenho de Estudo	Resultados
2019	Kim. et al.	<i>A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease - Focusing on CBD, THC</i>	Revisão em plataformas EMBASE e PUBMED até 2019 com inclusão de 5 estudos <i>in vitro</i> e 4 estudos <i>in vivo</i> .	O estudo em camundongos transgênicos sugere que a combinação de CBD e THC pode ser eficaz no tratamento da Doença de Alzheimer, melhorando a memória e inibindo processos neurodegenerativos associados à demência.
2020	Farkhondeh et al.	<i>Impact of Cannabis-Based Medicine on Alzheimer's Disease by Focusing on the Amyloid β-Modifications: A Systematic Study</i>	Revisão em plataformas PubMed, Google Scholar, Scopus, Ovid-Medline e Web of Science desde o início até 15 de março de 2020. 2019 com inclusão de 9 estudos <i>in vivo</i> .	Os resultados da revisão sugerem a possibilidade de Medicamentos à base de cannabis modular modificações de A β em vários modelos de DA.
2021	Outen et al.	<i>Cannabinoids for Agitation in Alzheimer's Disease</i>	Artigo de Revisão	Os resultados apontaram para o uso canabinoides podendo ser benéficos no tratamento de sintomas de DA, especialmente agitação, bem como agressão, impulsividade, ritmos circadianos, atividade noturna e sono.
2023	Palmieri et al.	<i>Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss</i>	Estudo observacional N= 30	O estudo observou que o tratamento com THC e CBD em pacientes com Alzheimer por três meses reduziu agitação, apatia, irritabilidade e distúrbios comportamentais, melhorando a qualidade de vida e diminuindo o estresse dos cuidadores. Pacientes também apresentaram aumento de apetite.
2023	Trojan et al.	<i>The Main Therapeutic Applications of Cannabidiol (CBD) and Its Potential Effects on Aging with Respect to Alzheimer's Disease</i>	Revisão de Literatura	Esta revisão observou que os canabinoides atuam nos receptores canabinoides, sendo possivelmente eficazes no tratamento da dor, náuseas, espasticidade, distúrbios do sono.

Fonte: Autoria própria.

A combinação de THC e CBD tem sido amplamente estudada como uma possível alternativa para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA), com promissores resultados em modelos animais. A revisão de Kim et al. (2019) analisou estudos *in vitro* e *in vivo*, destacando que a associação de THC e CBD pode melhorar a memória e retardar a progressão de processos neurodegenerativos em camundongos transgênicos. Essa combinação reduz a deposição de beta-amiloide (A β), um dos principais marcadores da DA, sugerindo um possível impacto positivo no manejo da doença. No entanto, os autores alertam que esses achados ainda precisam ser validados em estudos clínicos em humanos (Broers & Bianchi, 2024; Kim et al., 2019; Tyrakis et al., 2024; Weller & Budson, 2018).

A revisão de Farkhondeh et al. (2020), baseada em nove estudos in vivo, também explorou a influência dos canabinoides na modificação de $A\beta$. Os resultados apontam que os medicamentos à base de cannabis podem ter o potencial de modular as modificações de $A\beta$, influenciando diretamente os mecanismos patológicos da DA. Apesar dessa possibilidade, os autores observam que a variabilidade nos modelos experimentais e nas dosagens utilizadas torna difícil a generalização dos achados. A complexidade dos mecanismos ainda não totalmente compreendidos exige mais investigações para estabelecer conclusões definitivas (Cooray et al., 2020b; Farkhondeh et al., 2020).

Estudos clínicos, como o de Palmieri et al. (2023), mostram que o uso de extratos orais de THC e CBD pode ser eficaz no alívio de sintomas comportamentais associados à DA. Em um estudo observacional com 30 pacientes, observou-se uma redução significativa na agitação, apatia e irritabilidade, com melhora na qualidade de vida dos pacientes e uma diminuição do estresse dos cuidadores. Além disso, houve um aumento do apetite, o que é relevante em pacientes com DA, que frequentemente enfrentam problemas de perda de peso. No entanto, devido à natureza observacional do estudo, mais pesquisas controladas são necessárias para confirmar esses achados (Palmieri & Vadalà, 2023; Zou & Kumar, 2018).

A revisão de Outen et al. (2021) investigou o potencial dos canabinoides para tratar sintomas como agitação, impulsividade, distúrbios do sono e agressividade, comuns em pacientes com DA. A pesquisa revelou que os canabinoides, especialmente o THC, podem ser eficazes no manejo desses sintomas, proporcionando um alívio significativo aos pacientes. Contudo, os autores destacam que muitos dos estudos existentes envolvem amostras pequenas e que mais investigações são necessárias para entender os efeitos a longo prazo e determinar as dosagens ideais (Outen et al., 2021).

Em relação ao uso do canabidiol (CBD), a revisão de Trojan et al. (2023) sugere que este composto pode ter efeitos positivos no tratamento de sintomas como dor, espasticidade e distúrbios do sono em pacientes com DA. O CBD atua nos receptores canabinoides CB1 e CB2 e apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que podem ser benéficas no contexto neurodegenerativo da DA. Apesar disso, a maioria dos estudos analisados foi realizada em modelos animais, e a falta de dados robustos em humanos ainda limita a aplicação prática desses achados (Castillo-Arellano et al., 2023; ElSohly et al., 2017; Trojan et al., 2023).

É importante notar que, embora os estudos revelem um potencial terapêutico promissor dos canabinoides, os resultados ainda são preliminares. Muitos estudos sobre a DA e o uso de cannabis têm limitações significativas, como amostras pequenas, falta de controle adequado e variabilidade nas dosagens. Isso significa que, embora a possibilidade de tratar sintomas neuropsiquiátricos e neurodegenerativos com canabinoides seja empolgante, ainda há muitas questões a serem resolvidas antes de considerar esses tratamentos amplamente disponíveis.

A personalização dos tratamentos com canabinoides também se apresenta como um desafio. A dosagem e a formulação exatas necessárias para resultados terapêuticos eficazes ainda não foram determinadas de forma consistente entre os estudos. Além disso, a segurança do uso prolongado de cannabis em pacientes idosos, que muitas vezes têm comorbidades e uma maior susceptibilidade a efeitos adversos, continua a ser uma preocupação importante que precisa ser mais investigada (Kim et al., 2019; Scheltens et al., 2021; Weller & Budson, 2018).

Por fim, embora os achados dos estudos revisados sejam promissores, é evidente que mais pesquisa é necessária para avaliar de forma robusta a eficácia e segurança dos canabinoides para o tratamento da Doença de Alzheimer. A combinação de THC e CBD, bem como o uso isolado de CBD, pode oferecer alternativas valiosas no manejo de sintomas comportamentais e na modulação de processos neurodegenerativos, mas os benefícios a longo prazo e os potenciais riscos ainda precisam ser completamente compreendidos (Timler et al., 2020; Trojan et al., 2023).

Embora esta revisão não seja completamente abrangente, há algumas limitações importantes a serem consideradas. Os estudos analisados não apresentaram padrões de dosagem, tempo de uso e progressão da doença base em seus métodos, populações e abordagens também tiveram razoável variação tanto o uso de terapias com THC e CBD quanto os resultados

clínicos, o que dificultou comparações precisas. Cabe ressaltar a ausência ainda de estudos clínicos, com ensaios randomizados duplo-cego. Além disso, poucos apresentaram dados de longo prazo, deixando uma lacuna no conhecimento sobre os efeitos duradouros do THC e do CBD na progressão da doença. A falta de padronização nas formas de avaliação também pode ter influenciado os resultados.

4. Conclusão

Os resultados das pesquisas atuais indicam que tanto o THC quanto o CBD podem ser úteis no tratamento de sintomas associados à Doença de Alzheimer, especialmente no alívio de questões comportamentais como agitação, agressividade, apatia e problemas de sono. O THC, com sua capacidade de interagir com os receptores canabinoides, tem bons indícios na redução de sintomas como impulsividade e agitação. Já o CBD, conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, pode ajudar a proteger o cérebro contra danos neurodegenerativos e a retardar a progressão da doença. Embora esses achados sejam promissores, ainda são necessárias mais pesquisas rigorosas para entender completamente como esses compostos funcionam e para determinar as dosagens mais adequadas e seguras para os pacientes. Além disso, é essencial considerar as características individuais dos pacientes ao integrar o THC e o CBD no tratamento, levando em conta fatores como comorbidades e a resposta a efeitos colaterais. O acompanhamento constante é fundamental para garantir que a terapia seja bem-sucedida e ajustada conforme necessário.

Ainda há muitas dúvidas sobre os efeitos a longo prazo dessas substâncias, principalmente devido à falta de estudos mais robustos e de longo prazo. A grande variação nos protocolos de tratamento, nas dosagens e no tempo de uso torna difícil fazer comparações entre os estudos e tirar conclusões definitivas. Cabe ressaltar a ausência ainda de estudos clínicos, com ensaios randomizados duplo-cego. Por isso, é fundamental que mais pesquisas bem feitas e controladas sejam realizadas para entender melhor como o THC e o CBD podem ser usados de forma segura e eficaz em pacientes com Parkinson, levando em conta os benefícios e os possíveis efeitos negativos ao longo do tempo.

Referências

- Broers, B., & Bianchi, F. (2024). Cannabinoids for Behavioral Symptoms in Dementia: An Overview. *Pharmacopsychiatry*, 57(3), 160–168. <https://doi.org/10.1055/A-2262-7837>
- Castillo-Arellano, J., Canseco-Alba, A., Cutler, S. J., & León, F. (2023). The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(7). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28073271>
- Cooray, R., Gupta, V., & Suphioglu, C. (2020a). Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Molecular neurobiology*, 57(11), 4878–4890. <https://doi.org/10.1007/S12035-020-02054-6>
- Cooray, R., Gupta, V., & Suphioglu, C. (2020b). Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Molecular neurobiology*, 57(11), 4878–4890. <https://doi.org/10.1007/S12035-020-02054-6>
- Dallabrida, K. G., de Oliveira Bender, J. M., Chade, E. S., Rodrigues, N., & Sampaio, T. B. (2024). Endocannabinoid System Changes throughout Life: Implications and Therapeutic Potential for Autism, ADHD, and Alzheimer's Disease. *Brain sciences*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/BRAINS14060592>
- ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Progress in the chemistry of organic natural products*, 103, 1–36. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1
- Farkhondeh, T., Khan, H., Aschner, M., Samini, F., Pourbagher-Shahri, A. M., Aramjoo, H., Roshanravan, B., Hoyte, C., Mehrpour, O., & Samarghandian, S. (2020). Impact of Cannabis-Based Medicine on Alzheimer's Disease by Focusing on the Amyloid β -Modifications: A Systematic Study. *CNS & neurological disorders drug targets*, 19(5), 334–343. <https://doi.org/10.2174/1871527319666200708130745>
- Gyombolai, P., Pap, D., Turu, G., Catt, K. J., Bagdy, G., & Hunyady, L. (2012). Regulation of endocannabinoid release by G proteins: a paracrine mechanism of G protein-coupled receptor action. *Molecular and cellular endocrinology*, 353(1–2), 29–36. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2011.10.011>
- Hickman, S., Izzy, S., Sen, P., Morsett, L., & El Khoury, J. (2018). Microglia in neurodegeneration. *Nature neuroscience*, 21(10), 1359–1369. <https://doi.org/10.1038/S41593-018-0242-X>
- Hoch, E., Niemann, D., von Keller, R., Schneider, M., Friemel, C. M., Preuss, U. W., Hasan, A., & Pogarell, O. (2019). How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(1), 87–105. <https://doi.org/10.1007/S00406-019-00984-4/TABLES/3>

- Keren-Shaul, H., Spinrad, A., Weiner, A., Matcovitch-Natan, O., Dvir-Szternfeld, R., Ulland, T. K., David, E., Baruch, K., Lara-Astaiso, D., Toth, B., Itzkovitz, S., Colonna, M., Schwartz, M., & Amit, I. (2017). A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell*, 169(7), 1276-1290.e17. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2017.05.018>
- Kim, S. H., Yang, J. W., Kim, K. H., Kim, J. U., & Yook, T. H. (2019). A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease - Focusing on CBD, THC. *Journal of pharmacopuncture*, 22(4), 225-230. <https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.030>
- Minerbi, A., Häuser, W., & Fitzcharles, M. A. (2019). Medical Cannabis for Older Patients. *Drugs and Aging*, 36(1), 39-51. <https://doi.org/10.1007/S40266-018-0616-5/METRICS>
- Outen, J. D., Burhanullah, M. H., Vandrey, R., Amjad, H., Harper, D. G., Patrick, R. E., May, R. L., Agronin, M. E., Forester, B. P., & Rosenberg, P. B. (2021). Cannabinoids for Agitation in Alzheimer's Disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 29(12), 1253-1263. <https://doi.org/10.1016/J.JAGP.2021.01.015>
- Palmieri, B., & Vadalà, M. (2023). Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss. *La Clinica terapeutica*, 174(1), 53-60. <https://doi.org/10.7417/CT.2023.5009>
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Schubert, D., Kepchia, D., Liang, Z., Dargusch, R., Goldberg, J., & Maher, P. (2019). Efficacy of Cannabinoids in a Pre-Clinical Drug-Screening Platform for Alzheimer's Disease. *Molecular neurobiology*, 56(11), 7719-7730. <https://doi.org/10.1007/S12035-019-1637-8>
- Timler, A., Bulsara, C., Bulsara, M., Vickery, A., Smith, J., & Codde, J. (2020). Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial. *Trials*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S13063-020-4085-X>
- Trojan, V., Landa, L., Šulcová, A., Sliva, J., & Hřib, R. (2023). The Main Therapeutic Applications of Cannabidiol (CBD) and Its Potential Effects on Aging with Respect to Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/BIOM13101446>
- Tyrakis, P., Agridi, C., & Kourti, M. (2024). A Comprehensive Exploration of the Multifaceted Neuroprotective Role of Cannabinoids in Alzheimer's Disease across a Decade of Research. *International journal of molecular sciences*, 25(16). <https://doi.org/10.3390/IJMS25168630>
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.14506.1/DOI>
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/IJMS19030833>