

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ELTON FERNANDO LINO E SILVA
JAMINE MARIA DA SILVA
MARIA EDUARDA PEREIRA DA SILVA

**O USO DO CANABIDIOL COMO ALTERNATIVA
PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER**

RECIFE/2022

ELTON FERNANDO LINO E SILVA
JAMINE MARIA DA SILVA
MARIA EDUARDA PEREIRA DA SILVA

O USO DO CANABIDIOL COMO ALTERNATIVA PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Professor Orientador: MSc. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

S586u Silva, Jamine Maria da
O uso do canabidiol como alternativa para a doença de Alzheimer /
Jamine Maria da Silva, Elton Fernando Lino e Silva, Maria Eduarda
Pereira da Silva. Recife: O Autor, 2022.

33 p.

Orientador(a): Esp. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Alzheimer. 2. Cannabis. 3. Sistema Nervoso. I. Silva, Elton Fernando
Lino e. II. Silva, Maria Eduarda Pereira da. III. Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre ter guiado meus passos nessa caminhada e me deu sabedoria para alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, a Sr. Maria das Neves e o Sr. João Batista, que foram meus alicerce, viveram comigo esse sonho e não pouparam esforços para concretizá-lo. Além disso, me ensinaram valores essenciais para a vida e para profissão. Agradeço ao meu irmão, o Sr. Jamerson Henrique que juntamente com minha cunhada, a Sr. Isaacrina da silva, por todo companheirismo e apoio durante essa jornada. Ao meu orientador Prof. Msc. Luiz da Silva Maia Neto pela atenção e pela oportunidade de orientar na conclusão deste trabalho. E aos demais professores que durante a graduação transmitiram o conhecimento com muita dedicação. Aluna: Jamine Maria da Silva

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA), é conhecida como uma doença degenerativa. Através de uma revisão bibliográfica foi possível observar que os compostos terapêuticos canabidiol da cannabis apresentam melhora no comportamento cognitivo dos pacientes com Alzheimer. Avaliar o conhecimento sobre *Cannabis Sativa* e o uso dela no tratamento da DA. Busca de artigos científicos nas bases de dados, *Scielo*, *Pubmed*, *Google Acadêmico*. O canabidiol age no processo neurodegenerativo da doença impedindo ou retardando a morte dos neurônios, e isso faz com que o tratamento apresente uma melhor resposta diante dos medicamentos convencionais, que chegada a uma determinada fase da doença não surtem mais efeitos. A *Cannabis Sativa* também possui propriedades antiepiléptica, ansiolítica, antipsicótica, analgésicas, antioxidantes, anti-inflamatória e antitumoral.

Palavras chaves: Alzheimer, *Cannabis*, Sistema Nervoso.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is known as a degenerative disease. Through a bibliographical review it was possible to observe that the therapeutic compounds cannabidiol of cannabis present improvement in the cognitive behavior of patients with Alzheimer's. O assess knowledge about *Cannabis Sativa* and its use in the treatment of AD Disease. Search for scientific articles in databases, *Scielo, Pubmed, Google Academic*. Cannabidiol acts in the neurodegenerative process of the disease, preventing or delaying the death of neurons, and this makes the treatment present a better response compared to conventional drugs, which, when reached a certain stage of the disease, no longer have any effects. *Cannabis* also has anti-epileptic, anxiolytic, antipsychotic, analgesic, antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor properties.

Key words: Alzheimer, *Cannabis*, Nervous System

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-Cérebro normal e afetado com Alzheimer_____	10
Figura 2- Partes afetadas do cérebro_____	11
Figura 3-Planta <i>Cannabis</i> _____	14
Figura 4-Ação do canabidiol no cérebro_____	15
Figura 4-Locais de ação do canabidiol_____	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRAZ - Associação Brasileira Alzheimer

ACHE - acetilcolinesterase

APP - Proteína Precursora Amiloide

CBD – Canabidiol

CHAT - Acetiltransferase

DA – Doença de Alzheimer

OMS – Organização Mundial de Saúde

SNC - Sistema Nervoso Central

THC - delta-9-tetrahydrocannabinol

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo geral.....	9
2.2 Objetivos específicos.....	9
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
3.1 A doença de Alzheimer	9
3.2 Etiologia do Alzheimer.....	11
3.3 <i>Cannabis Sativa</i>	12
3.3.1 O uso medicinal da <i>Cannabis</i> em pacientes, diagnosticado com DA.....	14
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	16
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

O termo demência vem do latim e significa ausência de mente sendo definida como um transtorno neuro cognitivo que está caracterizado como um prejuízo na memória, acompanhado por função cognitiva prejudicada, como por exemplo: linguagem, apraxia (dificuldade de realizar gestos), gnosia (dificuldade de reconhecer objetos) ou funções executivas, comprometendo o funcionamento normal do organismo trazendo dificuldades ocupacionais e sociais (BITENCOURT, *et al.*, 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) indica que em 2015 a demência afetou 47 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que este número poderá chegar a 75 milhões em 2030 e 132 milhões em 2050 (LAGINESTRA *et al.*, 2021). Entre as doenças relacionadas com a perda cognitiva, a Doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente no mundo, chega a ser 50 a 70% dos casos de demência, onde a maioria dos casos começa após os 65 anos de idade. (SOUZA *et al.*, 2020).

A DA é uma doença degenerativa progressiva e irreversível de evolução lenta caracterizada pela perda de memória e vários distúrbios cognitivo severos, a ponto de repercutir negativamente nas funções sociais e na capacidade de executar atividades diárias. Do ponto de vista neurológico, a perda das células é algo natural, mas na demência esse processo se dá em uma velocidade mais elevada. Para um diagnóstico concreto da DA é preciso que tenha alterações características no tecido cerebral como atrofia e tecido fibroso, mais especificamente no córtex, comprometendo as áreas da memória e do intelecto que só é possível visualizar com exame neuropatológico do cérebro. (CHAVES *et al.*, 2018).

O tratamento para a Da surgiu a partir da identificação da diminuição do neurotransmissor acetilcolina, porém os medicamentos buscam apenas retardar a doença, inibindo sua evolução e melhorando a qualidade de vida do paciente. Atualmente no Brasil, é disponibilizado quatro medicamentos, sendo eles: Galantamina (Reminyl®), Rivastigmina (Exelon®), Memantina (Namenda®) e Donepezil (Aricept®) (DIAS *et al.*, 2015). Algumas medidas não farmacológicas também fazem parte do tratamento, como a alimentação saudável e atividade física regular (REMOR *et al.*, 2020).

Devido a, necessidade de novas vias terapêuticas buscou-se outras soluções para o tratamento da DA, e a *Cannabis Sativa* é uma das principais drogas estudadas para uma nova estratégia de tratamento. (GROSSO *et al.*, 2020).

Atualmente, é reconhecido que o canabidiol (CBD) é um potente antioxidante. Estudos têm evidenciado que alguns dos efeitos protetores DA substância podem estar relacionados às suas propriedades antioxidantes. Na doença de Alzheimer o canabidiol desempenha funções neuroprotetoras assim como na doença de Parkinson (TORRÃO *et al.*, 2020).

Desta foma, a presente trabalho tem como compromisso ressaltar as propriedades terapêuticas da *Cannabis*, no tratamento de pacientes portadores do Alzheimer. E por fim relatar a afinidade dos canabinoídes com o tratamento da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Demonstrar a eficácia terapêutica da *Cannabis Sativa*, no tratamento do mal de Alzheimer em melhoria da qualidade de vida dos pacientes portadores da DA.

2.2 Objetivos específicos

- Demonstrar a efetividade terapêutica sobre a doença;
- Identificar os fatores que acometem o paciente no desenvolvimento da patologia;
- Destacar a repercussão do uso da *Cannabis* na melhoria da qualidade de vida do paciente;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A doença de Alzheimer

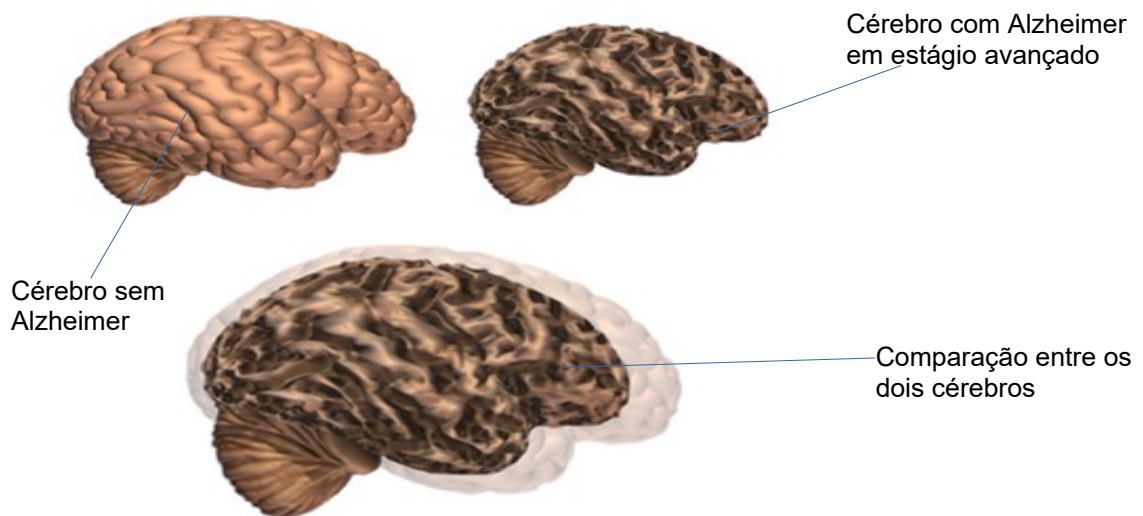
A doença de Alzheimer é uma patologia incurável que se agrava com o passar do tempo. De acordo com a Associação Brasileira Alzheimer – ABRAZ, a doença se caracteriza pelo surgimento de sintomas como demência, ou perda de funções cognitivas (memória, orientação, atenção e linguagem), causada pela morte de células cerebrais. Seu nome oficial refere-se ao médico Alois Alzheimer, o primeiro a descrever a doença, em 1906 (ABRAZ *et al.*, 2022).

As alterações neurológicas da doença de Alzheimer são observadas por meio da redução no número dos neurônios e das ligações entre elas (sinapses), sendo descritas em quatro estágios: O primeiro estágio representa a forma inicial da doença, com alterações na memória, na personalidade e nas habilidades visuais e espaciais; no segundo estágio, de forma moderada, observa-se a dificuldade para falar, realizar tarefas simples e coordenar movimentos, agitação e insônia. O terceiro estágio é a forma grave, com resistência à execução de tarefas diárias, incontinência urinária e fecal, dificuldade de comer, deficiência motora progressiva. No quarto

estágio, a fase terminal, há restrição ao leito, mutismo, dor à deglutição e infecções intercorrentes (BARBOSA *et al.*, 2020).

A doença de Alzheimer causa a morte das células nervosas e perda de tecido em todo o cérebro. Com o passar do tempo, o cérebro encolhe muito, o que afeta quase todas as suas funções. As imagens abaixo mostram:

Figura 1 – Comparação do cérebro saudável e comprometido com DA.

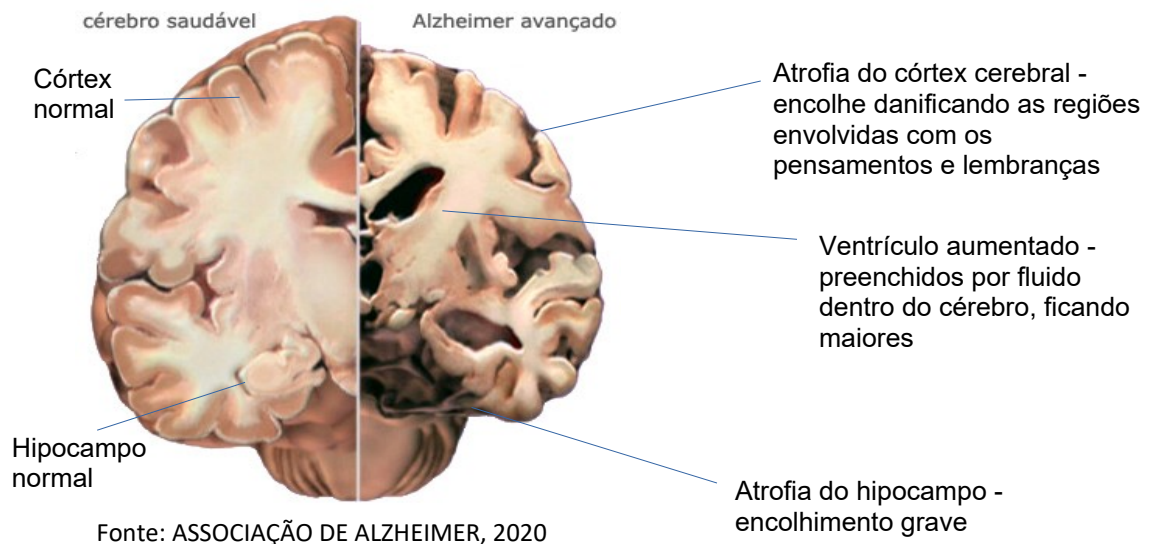


Fonte: ASSOCIAÇÃO DE ALZHEIMER 2022

Atualmente são sugeridas duas principais hipóteses para tentar explicar a etiologia, da doença de Alzheimer a hipótese da cascata amiloide e a hipótese colinérgica, onde a hipótese da cascata amiloide pode ser explicada pelo desequilíbrio na produção e depuração do peptídeo A β , produto da clivagem proteolítica anormal da proteína precursora amiloide (APP), que logo gera a agregação espontânea desses peptídeos gerando as placas amiloides ou senis, localizadas na parte externa dos neurônios, que culminam em uma disfunção sináptica e morte celular (Já a hipótese colinérgica é sustentada pela disfunção do sistema colinérgico que apresenta uma diminuição na concentração da colina acetiltransferase (ChAT), enzima responsável pela síntese do neurotransmissor ACh, além da diminuição de ACh devido à disfunção dos microtúbulos que a levam até o botão sináptico, também resultando em falhas sinápticas. (DELANOGARE *et al.*, 2019).

Essa patologia é originada devido a um conjunto de eventos iniciados com o processamento de proteínas do sistema nervoso central (SNC) e atividades fisiológicas sendo realizadas de forma inapropriada, gerando produtos clivados de forma incorreta, que por sua vez acumulam-se se tornando tóxicos para os neurônios. Resultando na perda de neurônios e conseqüentemente massa encefálica, em áreas como no hipocampo, que é responsável pela memória, e no córtex cerebral, que é responsável pela fala, raciocínio, memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamentos (BARBOSA *et al.*, 2020).

Figura 2 – Comparação do cérebro como a enorme perda de células pode alterar todo cérebro na DA em estágio avançado.



3.2 Etiologia do Alzheimer

Diversas condições podem causar síndrome demencial, (aqui tratada simplesmente por demência) sendo a doença de Alzheimer (DA) e a isquemia cerebrovascular (demência vascular) as duas causas mais importantes. (ALMEIDA *et al.*, 2019).

Apesar de algumas demências serem reversíveis, como as ocasionadas por hipotireoidismo ou deficiência de vitamina B12, não mais de 1,5% dos casos leves a moderados podem ser revertidos (BOUSTANI, *et al.*, 2017). Nos países desenvolvidos, a prevalência da doença é aproximadamente 1,5% em torno dos 65

anos até alcançar 30%, em média, ao redor dos 80 anos (RITCHE, *et al.*, 2002). A prevalência da doença de Alzheimer atingiu 2,3 milhões de pessoas, passando para 4,5 milhões em 2000. (BROOKMEYER, *et al.*, 2018).

No Brasil, a estatística é muito semelhante à mundial. Em estudo populacional realizado em Catanduva, município com 100 mil habitantes, no Estado de São Paulo, 25% dos idosos foram avaliados, encontrando prevalência de demência semelhante à literatura. Observaram prevalência de 7,1% de casos de demência (118 habitantes) em uma população de 1.656 indivíduos com idade igual ou maior que 65 anos (HERRERA, *et al.*, 2018).

3.3 *Cannabis Sativa*

Cannabis é o gênero de uma planta, popularmente conhecida no Brasil como maconha, originária da Ásia e pertencente à família Cannabaceae e, cujas subespécies mais notórias são a *Cannabis sativa* subespécie sativa, a *Cannabis sativa* subespécie indica e a *Cannabis Sativa* subespécie ruderalis. Elas se diferenciam, principalmente, em função do modo de crescimento, quantidade de princípios ativos e características morfológicas. Seu cultivo e uso tem entre 5.000 e 6.000 anos (ELSOHLY *et al.*, 2017).

Devido ao clima tropical, a espécie predominante em solo brasileiro é a *Cannabis Sativa*. Essa planta possui inúmeras propriedades, as quais podem ser utilizadas de forma hedonista, industrial e terapêutica (GONTIJO *et al.*, 2016). Há registros de seu uso como alimento, fármaco, fibra para produção de papel, óleo combustível, além de fins têxteis. (GONTIJO *et al.*, 2016)

No entanto, foi na prática medicinal que a *Cannabis Sativa* ganhou notoriedade e teve sua utilização expandida a outros continentes. Na China, desde 2.700 a.C., há relatos do uso dessa planta para tratamento de diversas enfermidades, a exemplo de constipação intestinal, epilepsia, dores, expectoração, malária, tuberculose, além do alívio de sintomas psiquiátricos. O uso como hipnótico e tranquilizante no tratamento de ansiedade, histeria e compulsividade é reportado na Índia, antes de 1.000 a.C. No século XIX teve seu uso terapêutico expandido na Europa Napoleônica (GURGEL *et al.*, 2019).

Segundo sua classificação taxonômica, *Cannabis* é um gênero pertencente à família *Cannabaceae*, que está inserida no reino *Plantae*. É uma planta herbácea e

dióica (possui sexos masculino e feminino separadamente), crescem principalmente em regiões tropicais e subtropicais, porém são resistentes a mudanças de temperatura e sua altura pode variar de 1,6 a 6 metros. É popularmente conhecida como cânhamo, maconha, marijuana, ganja entre outros. (CUREÑO *et al.*, 2020).

Os efeitos da *Cannabis* começaram a ser mais estudados a partir da identificação de seus compostos químicos, ficando conhecidos como canabinóides, devido ao fato de se ligarem a receptores do sistema endocanabinóide, presentes no sistema nervoso central (FREITAS *et al.*, 2017). A planta possui cerca de 400 compostos, incluindo em média 60 canabinóides, sendo que os principais são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (CUREÑO *et al.*, 2020).

O CBD tem apresentado diversas evidências terapêuticas no tratamento de insônia, ansiedade, epilepsias, inflamações, danos cerebrais entre outros. Já o THC está em estudo para o tratamento de epilepsias, espasmos, insônia, dor, glaucoma, asma, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, câncer neuronais e de bexiga. Possuindo efeitos consagrados como antiemético, estimulante do apetite, analgésico e contra os sintomas de esclerose múltipla (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

No entanto, foi na prática medicinal que a *Cannabis Sativa* ganhou notoriedade e teve sua utilização expandida a outros continentes. Na China, desde 2.700 a.C., há relatos do uso dessa planta para tratamento de diversas enfermidades, a exemplo de constipação intestinal, epilepsia, dores, expectoração, malária, tuberculose, além do alívio de sintomas psiquiátricos. O uso como hipnótico e tranquilizante no tratamento de ansiedade, histeria e compulsividade é reportado na Índia, antes de 1.000 a.C. No século XIX teve seu uso terapêutico expandido na Europa Napoleônica (GURGEL *et al.*, 2019).

Figura 3 – Folha da *cannabis* e o óleo extraído da planta



Fonte: JORNAL DA USP, 2020

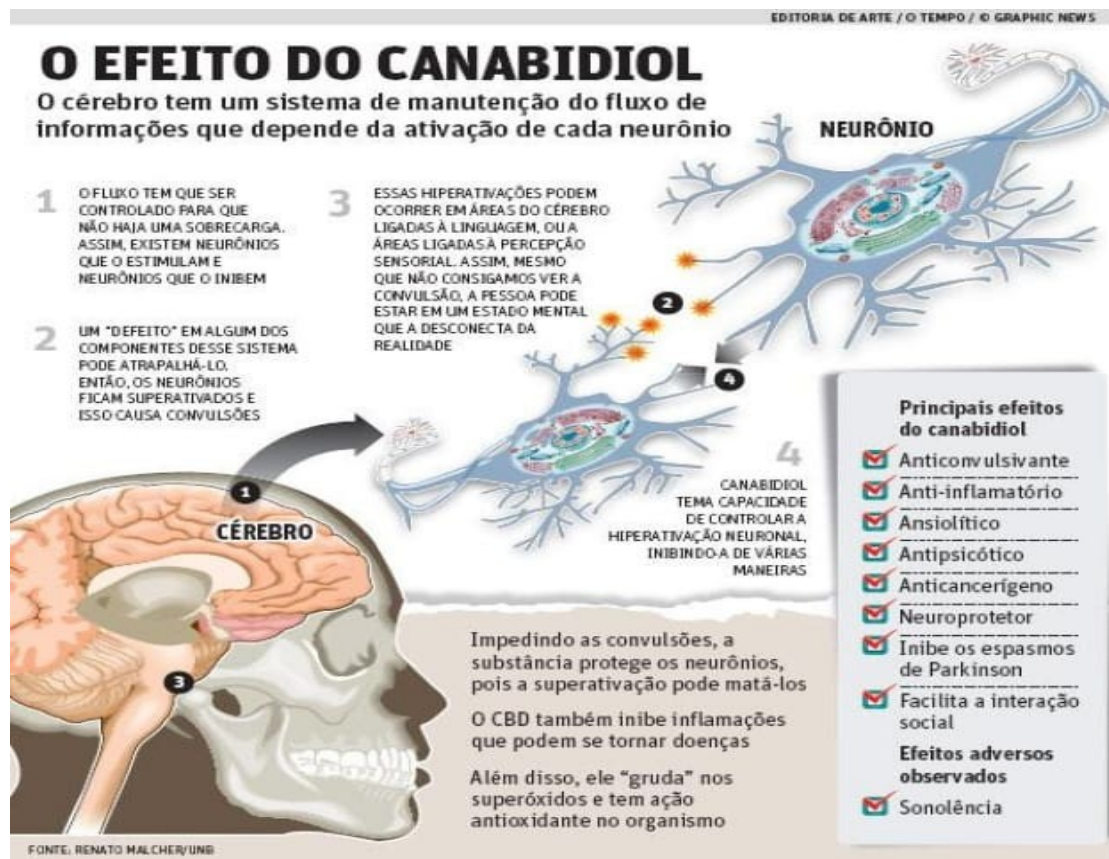
3.3.1 O uso medicinal da *Cannabis* em pacientes, diagnosticado com DA

Os primeiros canabinóides a serem estudados em seres humanos, foram o Δ^9 - THC e o CBD. A sua ação foi estudada primeiramente através de ensaios clínicos para doenças como epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, dor neuropática, insônia, esquizofrenia, e o mais. (ZHORNITSKY *et al.*, 2012).

Alguns estudos clínicos têm evidenciado que os canabinóides podem desempenhar ações favoráveis para o organismo humano, como efeitos anti-inflamatórios, ação antioxidante e neuroprotetores. Trazendo assim interesse na comunidade médica no sentido de utilizarem os canabinóides como possíveis agentes terapêuticos para doenças neurodegenerativas (GIACOPPO *et al.*, 2018).

Na imagem abaixo, podemos observar o efeito do canabidiol em funcionamento no cérebro.

Figura 4 – Passo a passo do efeito do canabidiol no SNC



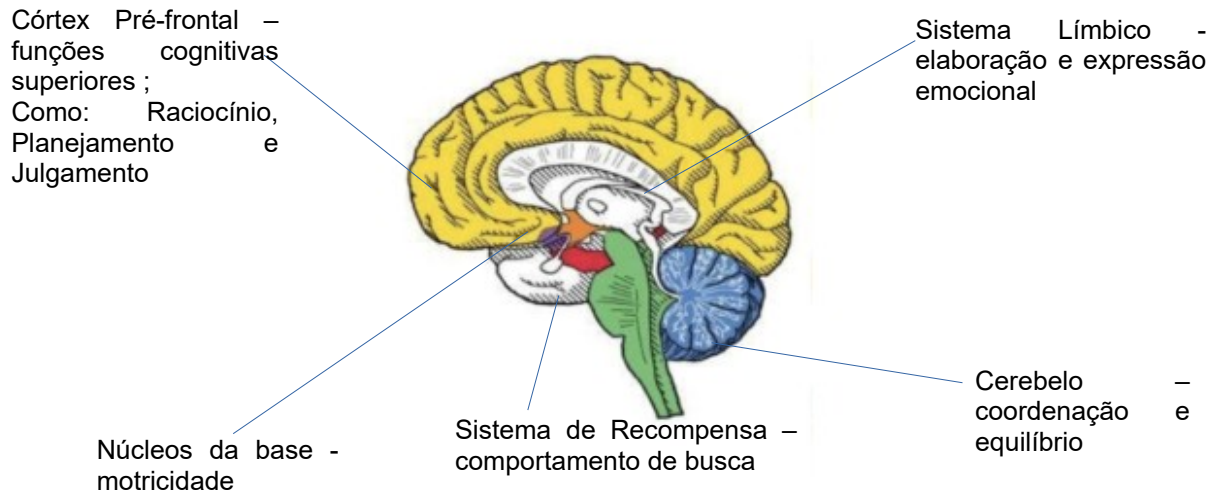
Fonte: CLÍNICA HIGASHI, 2021

A doença de Alzheimer está associada a características dos canabinóides como o stress oxidativo, neuroinflamação, excitotoxicidade e, as propriedades antiinflamatórias, por isso têm sido pesquisados com a intenção de analisar se estes compostos obtêm ações neuroprotectoras, permitindo assim uma diminuição dos sintomas, e também do progredimento da doença (CAMPBELL *et al.*, 2007).

Pacientes com Alzheimer possui concentrações de acetilcolina diminuídas, deste modo a terapêutica mais empregada nesta doença são inibidores da enzima acetilcolinesterase, que acaba inibindo as enzimas que destroem a acetilcolina existente (ASSOCIAÇÃO ALZHEIMER PORTUGAL *et al.*, 2015).

Segundo autores o canabinóide – THC não só terá como função impedir competitivamente a enzima acetilcolinesterase (AChE), como também o desempenho de inibir a agregação do péptido β -amilóide, e da formação das placas amiloides, tendo assim uma redução da ocorrência dos sintomas que advém da DA. Tendo em vista que é um composto com potencial a ser empregado na terapêutica da doença. (EUBANKS *et al.*, 2006).

Figura 5 - Mostra a localização dos receptores canabinóides tipo 1 (CB1) no SNC



Fonte: GOOGLE, 2022

Por meio de estudos realizados nas células CP12 de feocromocitoma do rato, cientistas concluíram que o Canabidiol, comporta uma inibição do desenvolvimento das placas senis, que acaba proporcionando uma diminuição da deposição de material β -amiloide (GIACOPPO *et al.*, 2014).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Realizou-se uma revisão de literatura, utilizando os descritores “Canabidiol e aplicações terapêuticas”, de artigos científicos elencados através das bases, *Scielo*, *Pubmed* e *Google Scholar*. Utilizamos palavras chaves, como: “*Cannabis*”, “doença neurodegenerativa” e “tratamento”. Foram analisados os artigos de fase pré-clínica ou clínica, publicados entre os anos 2017 a 2022 sendo disponibilizados tanto no português como em línguas estrangeiras. Os referentes artigos abordados relatam sobre aspectos patológicos ou sintomáticos e a ação do CBD abordando também sua ação farmacológica.

O presente estudo foi baseado em 32 artigos, no entanto para a elaboração dos resultados e discussão foi utilizado 8 artigos que se enquadra melhor na temática abordada. Como critério de inclusão, foram utilizados artigos como

abordagem sobre os efeitos da *Cannabis* em pacientes com Alzheimer e na sua melhoria cognitiva, já no critério de exclusão foi retirado artigos com conteúdo em duplicidade e que não estavam em consonância com tema.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após realizar buscas na literatura de artigos originais já citados, foram identificados e incluídos 8 artigos todos originais que identificou melhorias no tratamento do Alzheimer com o uso do canabidiol, em pacientes portadoras da demência. Todos os artigos utilizados neste estudo foram publicados entre os anos de 2019 a 2022, na revisão de literatura e estudos comparativos.

QUADRO 1 – Artigos escolhidos para os resultados e discussões.

TÍTULO	AUTOR/ ANO	METODOLOGIA	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Terpenos em <i>Cannabis sativa</i> do genoma vegetal aos humanos.	(BOHLMAN <i>et al</i> , 2019)	Foi realizado estudo genotípico e de sequenciamento. Além do estudo qualitativo	Obter, uma quantidade diversificada do ativo	Foram verificadas mais de 30 moléculas diferentes da substância. Caracterizando apenas 9 CsTPS apresentando suas funcionalidades e sendo publicadas.
Combinações de tratamento para a doença de Alzheimer: atual e futuro Opções de Farmacoterapia	(JEFFREY L <i>et al</i> , 2019).	Estudo de revisão literária	Demonstrar as possíveis combinações terapêutica e revisar, algumas evidências clínicas atuais para uso farmacológico na DA.	Visto que é por toda via um tratamento com grau de complexidade elevado e desafiador. É preciso mais estudos e pesquisas, tanto para os tratamentos já existentes como para os novos.

Alzheimer's disease paper 1: atualização clínica sobre epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico.	(ALMEIDA <i>et al</i> , 2019).	Estudo de pesquisa e revisão com na literatura	Em destacar-se os efeitos terapêuticos e adversos do uso de canabidiol.	Com tanto obteve resultados, que demonstra os efeitos terapêuticos promissores do canabidiol no Alzheimer, como a redução de sintomas motores e cognitivos, juntamente com ação neuroprotetora.
Dados Clínicos para o Uso de Tratamentos à Base de <i>Cannabis</i> : Uma Revisão Abrangente da Literatura	(SHANNO <i>N et al</i> , 2020)	Estudo de revisão literária	Compilar e sintetizar a literatura disponível que descreve o uso de <i>Cannabis</i> medicinal em vários estados de doença	<i>Cannabis</i> medicinal pode melhorar os sintomas neuropsiquiátricos relacionados à demência secundária à DA.
Visão Geral do canabidiol e seus análogos estruturais, atividades biológicas e mecanismos neuroprotetores na epilepsia e na doença de Alzheimer	(HAN LI <i>et al</i> ; 2020).	Estudo de revisão literária	Deixar descritos 11 tipos gerais de canabidioides naturais com potencial terapêutico.	CBD atua indiretamente como um agonista do receptor canabinoides endógeno para exercer seus efeitos neuroprotetores
O uso do composto do canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer.	(BARBOS A M. G. A. <i>et al</i> ; 2020).	Estudo de revisão literária	Explicar como usar o composto canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer, alterando a viabilidade de legalizar o seu uso.	A doença de Alzheimer ou CBD trabalha com impacto ou inflamação, aumento do oxigênio e diminuição das células cerebrais.

Uso dos canabinoides no tratamento de pessoas portadoras de Alzheimer.	:(BITTES, Y. P. <i>et al</i> 2021)	Pesquisa qualitativa	Descrever a experiência de familiares e cuidadosos de pessoas portadoras de Alzheimer que estejam fazendo uso do canabidiol como forma de tratamento.	Diante dos dados coletados foi possível detectar o uso do canabidiol como terapêutica ainda não é muito esclarecido, fazendo com que o tratamento se torne de difícil acesso em vários aspectos.
Potencial e Limites dos Canabinóides na Terapia da Doença de Alzheimer.	(ABATE <i>et al</i> ,2021)	Estudo de revisão literária	Em explorar a potencialidade de drogar o sistema endocanabinoid e como uma opção terapêutica para a doença de Alzheimer (DA).	Demonstrando em recentes artigos como a modulação do receptor canabinóide 1 (CB1) e do receptor 2 (CB2) pode exercer efeitos neuroprotetores sem as propriedades recreativas e farmacológicas de <i>Cannabis Sativa</i> . Assim, esta revisão explora o potencial dos canabinóides na DA, destacando também suas limitações na perspectiva de apontar a necessidade de mais pesquisas sobre canabinóides na terapia da DA.

De acordo com Almeida *et al.*,2019, o uso do canabidiol no Alzheimer tem grande relevância nos resultados ao longo do tratamento, pois foi visto a redução dos sintomas motores e na cognição dos pacientes. Tendo como explicação a redução efeitos antioxidantes, anti-inflamatório, agonista, dos receptores estudados, mostrando que os efeitos adversos foram poucos, como boca seca e sonolência.

No entanto Jeffrey L *et al.*,2019, fala que a doença de Alzheimer é a maior causadora de demência no mundo, mais que nenhum novo tratamento, foi validado, devido à alta complexidade do tratamento que é muito desafiador, mesmo com a

utilização dos tratamentos farmacológicos já existente no mercado, pois a fisiopatologia complexa da DA pode exigir tratamentos combinados em vez de uma monoterapia (tratamento com um único remédio).

Levando em consideração o que fala Abate, 2021 demonstraram que os níveis do receptor CB1 não se alteram na DA e sugeriram um papel do CB1 na preservação da função cognitiva. Curiosamente, o CB1 juntamente, com o receptor canabinoide CB2, foi encontrado em placas A β em tecido cerebral *post-mortem* de indivíduos com DA. Vários achados mostraram que a ativação aguda de CB1, especialmente em uma idade jovem, afeta negativamente o desempenho da memória de curto prazo dependente da dose. Uma consequência análoga também foi relatada para usuários crônicos, por meio da observação, um decréscimo na capacidade de aprender e lembrar novas informações em comparação com não usuários de maconha. Em contraste, não há evidências claras de que o uso agudo ou crônico de *Cannabis* tenha um prejuízo permanente na memória de longo prazo e na memória de trabalho.

Embora os efeitos psicoativos indesejados tenham condicionado a pesquisa médica e criado ceticismo no uso terapêutico da cannabis e seus produtos químicos relacionados, um impacto benéfico consistente no comprometimento da memória em roedores e humanos com idade avançada foi descrito para THC, canabidiol e outros produtos sintéticos compostos. Achados que endossam o receptor CB1 como um potencial alvo terapêutico para o tratamento da DA e precisam e merecem uma investigação mais aprofundada.

O THC mostrou um amplo espectro de efeitos que podem ser potencialmente benéficos no bloqueio ou prevenção da DA. Por exemplo, o THC mostrou uma atividade de agregação anti-A β em um estudo *in vitro*. O THC reduziu a intensidade da fluorescência no teste da tioflavina de maneira dose-dependente por interação direta com o peptídeo A β , afetando a formação e agregação de fibrilas A β . O THC estimula a remoção de A β intracelular e bloqueia a resposta inflamatória. O THC demonstrou inibir a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) de forma mais eficaz do que os medicamentos aprovados para o tratamento da DA - Donepezil e Tacrina.

Em culturas de neurônios corticais de ratos, a toxicidade induzida por altos níveis do neurotransmissor excitatório glutamato foi inibida pelo THC. Os efeitos de neuroproteção do THC não foram reduzidos pelo antagonista do receptor

canabinóide, indicando um mecanismo terapêutico não mediado por receptores canabinóides. A administração de baixas doses de THC em ratos foi associada ao aumento da neurogênese no cérebro, especialmente no hipocampo, e a uma melhora das funções cognitivas. A administração de doses ultrabaixas de THC em camundongos protegeu o cérebro do dano cognitivo induzido pela neuroinflamação do LPS. O THC foi eficaz na redução significativa dos níveis de A β e neurodegeneração.

De acordo com Shannon *et al*, 2020, embora nenhum dado tenha sido identificado sugerindo que a *Cannabis* medicinal possa modificar, retardar ou curar a doença de Alzheimer (DA), alguns dados clínicos publicados mostram que a *Cannabis* medicinal pode melhorar os sintomas neuropsiquiátricos relacionados à demência secundária à DA (por exemplo, agitação, perda de peso associada à anorexia, distúrbios noturnos).

Um único estudo observacional investigou a eficácia do óleo de *Cannabis* (extrato da planta contendo 1,65% de THC) no controle de sintomas comportamentais e psicológicos de demência em 11 pacientes com DA hospitalizados e encontrou pontuações do Inventário Neuropsiquiátrico significativamente diminuídas desde o início até a semana 4 (44,4 a 12,8; $P < 0,01$), mas sem alteração significativa no peso ou nas pontuações do Mini-Exame do Estado Mental.

Uma meta-análise recente incluiu 6 estudos randomizados, controlados por placebo em pacientes com DA que receberam THC oral, dronabinol ou nabilona para o tratamento de agressão e agitação relacionadas à demência. Os autores não encontraram redução significativa na agitação entre os pacientes que receberam medicamentos à base de *Cannabis* ou THC em comparação com os pacientes que receberam placebo (diferença média padronizada [MD] = -0,69; $P=0,1$). No geral, as evidências para o manejo dos sintomas neuropsiquiátricos relacionados à demência com *Cannabis* medicinal na DA são ambíguas.

De acordo com Han Li *et al*, 2020, existem alguns tipos gerais de canabidioides naturais com potencial terapêutico podendo ser utilizado no tratamento do Alzheimer e também podendo atuar como neuroprotetores. Sendo assim, ele afirma que o canabidioide atua indiretamente como um agonista do receptor canabidioeides endógeno para exercer seus efeitos, neuroprotetores.

Levando em consideração ao que Barbosa M. *et al.*, 2021 fala em relação a doença, ele afirma que a *Cannabis Sativa* possui 400 substâncias e 60 tipos de canabinoides, no qual ele destaca dois por sua terapêutica, o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). A doença de Alzheimer ou CBD trabalha com impacto ou inflamação, aumento de oxigênio e diminuição das células cerebrais.

No entanto Brittes Y. P. *et al.*, 2021 descreve a experiência de pessoas que são portadoras da doença de Alzheimer e que utilizam o canabidiol como forma de tratamento. Diante dos dados apurados foi possível detectar o uso do canabidiol como terapêutica, mas ele alega que ainda não é muito esclarecedor sobre o tratamento, e afirma que o tratamento se torna de difícil acesso em vários aspectos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os dados e as pesquisas realizadas, foi possível perceber que a utilização de canabinoides é relevante no tratamento da doença de Alzheimer, assim como em outras patologias, uma vez que as terapias existentes hoje no mercado apenas paralisam alguns dos efeitos causados pela doença. O ponto principal na utilização da cannabis como objetivo terapêutico é sua capacidade de atuar no cerne da patologia.

Atua tanto no processamento quanto na remoção de peptídeos β -amiloides, proporciona inibição das principais enzimas responsáveis pela hiperfosforilação da proteína tau e também atua estimulando o processo de neuroinflamação, gliose reativa e diminuição do estresse oxidativo.

Pode-se concluir que com os estudos já realizados, mesmo em animais, tem provado efeitos favoráveis na prevenção da neurodegeneração, mas é necessário efetuar mais testes em humanos. Também é necessário que a utilização seja regulamentada e em utilidade de toda a cidadania que os governos façam a sua parte financiando, apoiando ou mesmo facilitando a regulamentação de produtos farmacêuticos.

Foi comprovado no estudo, que a *Cannabis* apresenta um melhor resultado quando comparado com os outros medicamentos convencionais, e que quando iniciado de forma precoce apresenta melhor resposta quanto ao seu início tardio. Mesmo sabendo que já existe diversos estudos que comprovem a eficácia do uso da

Cannabis Sativa no tratamento da doença de Alzheimer, é necessário mais estudos a longo prazo sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, A. M. G. D. et al. Linguagem em idosos com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Rev. CEFAC** vol.17 no.5 São Paulo Sept/Oct. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151618462015000501657&script=sci_arttext

Abraz (2022). Associação Brasileira de Alzheimer. **O que é Alzheimer**. mar. 2022.

Administração de Repressão às Drogas dos Estados Unidos. Agendamento de medicamentos. Acessado em 18 de novembro de 2022. <https://www.dea.gov/drugscheduling>

Amanullah S, MacDougall K, Sweeney N, Coffin J, Cole J. **Canabinóides sintéticos na demência com agitação: estudos de caso e revisão da literatura**. *Clínica de Neuropsiquiatria*. 2013; 10:142-147.

BITENCOURT, E. M. et al. Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. **Revista Inova Saúde**.

Barbosa, M. G. A., Barros, E. F. A., Lima, G. R. de, Silva, G. F. da, & Souza, P. G. V. D. de. (2020). **O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura)**. *Research, Society and Development*, [S. l.], 9(8).

Boustani M, Peterson B, Hanson L, et al. **Screening for dementia. Systematic evidence review**. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm.

Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. **Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset**. *Am J Public Health*, 2018;88:1337-1342.

Broyd, SJ; Van Hell, HH; Beale, C.; Yücel, M.; Solowij, N. **Efeitos agudos e crônicos dos canabinóides na cognição humana - uma revisão sistemática.** *Biol. Psiquiatria* 2016,79, 557–567.

Bittes, Y. P., Ribeiro, L. B., Anselmo, G. S., Dantas, T. C. L., Ferreira, M. V. R., Neves, W. C., ... & Silva, D. F. (2021). **Uso dos canabinóides no tratamento de pessoas portadoras de Alzheimer.** *Revista de Divulgação Científica Sena Aires, 10*, 887-898.

CHAVES, J. C. et. al. tratamento farmacológico e assistência psicológica na doença de Alzheimer. **Revista Saúde em Foco**, n. 10, 2018. Disponível em:<http://portal.unisepe.com.br/unifia/wpcontent/uploads/sites/10001/2018/12/110_TRA TAMENTO FARMACOL%C3%93GICO E ASSIST%C3%80NCIA PSICOL%C3%93GICA-NA-DOEN%C3%87A DE ALZHEIMER.pdf>

CURY, R.M.; SILVA, E.G.; NASCIMENTO, F.P. **O Sistema Endocanabinoide e o potencial terapêutico da Cannabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura.** *Revista Brasileira de Iniciação Científica*. v. 7, n. 2, p. 148 – 170, 2020. Disponível em: <https://periodicos.itp.ifsp.edu.br/index.php/IC/article/view/1733>. Acesso em: 12 set. 2020.

CUREÑO, H.J.B. et al. **Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: A Review.** *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 63, p. 1 – 14, ago. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-2020190222>.

Carneiro e Uez, BG; Bluma Zquez, C.; Gómez del Pulgar, T.; Guzmán, M.; de Ceballos, ML **Prevenção da patologia da doença de Alzheimer por canabinóides: Neuroproteção mediada pelo bloqueio da ativação microglial.** *J. Neurosci.* 2005,25, 1904–1913.

Cao, C.; Li, Y.; Liu, H.; Bai, G.; Mayl, J.; Lin, X.; Sutherland, K.; Nabar, N.; Cai, J. **Os potenciais efeitos terapêuticos do THC na doença de Alzheimer.** *J. Alzheimers Dis.* 2014,42, 973-984.

Currais, A.; Quehenberger, OM; Armando, A.; Daugherty, D.; Maher, P.; Schubert, D. **A proteotoxicidade amilóide inicia uma resposta inflamatória bloqueada por canabinóides**. Mecanismo de Envelhecimento NPJ. Dis.2016,2, 16012.

Criciúma, vol. 8, n. 2, jul. 2018. Disponível em: file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/3573-13577-1-PB.pdf

BARBOSA, M.G.A.; BARROS, Émerson F. A.; LIMA, G. R. de; SILVA, G. F. da; SOUZA, P. G. V. D. de. **O uso do composto Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura)**. *Investigação, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 9, n. 8, pág. e442986073, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i8.6073. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6073>. Acesso em: 20 nov. 2022.

Delanogare, E.; Flores, D.; Souza, R. M.; Souza, S. & Moreira, E. L. G. (2019) **Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados Vittalle**, v. 31, n. 1, p. 84-106. Acesso 08 de outubro de 2022. Disponível em: <http://repositorio.furg.br/handle/1/7873>

ELSOHLY, M.A.; et al. **Phytochemistry of Cannabis sativa L.** In: KINGHORN, A.; FALK, H.; GIBBONS, S.; KOBAYASHI, J. *Phytocannabinoids, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Springer International Publishing Switzerland, 2017. p. 1 – 36. Doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1.

Eubanks, LM; Rogers, CJ; Beuscher, AE, IV; Koob, GF; Olson, AJ; Dickerson, TJ; Janda, **KD Uma ligação molecular entre o componente ativo da maconha e a patologia da doença de Alzheimer**. *Mol. farm.*2006,3, 773–777.

FERREIRA A, P. M. et al. Doença de Alzheimer. Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem, Volume 02, Número 2, dez. 2018. Disponível em: file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/1151-3181-1-PB.pdf

Falco, A. D.; Cukierman, D. S.; Hauser-Davis, R. A. & Rey, N. A. (2015) **Doença de**

Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, 18p. Recuperado em 08 de outubro de 2022 de <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP/?format=pdf&lang=pt>

Fishbein-Kaminietsky, M.; Gafni, M.; Sarne, Y. **Doses ultrabaixas de drogas canabinóides protegem o cérebro do camundongo contra danos cognitivos induzidos por inflamação.** *J. Neurosci. Res.* 2014,92, 1669–1677.

GROSSO, A. F. **Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século.** *J Hum Growth Dev.* 2020; 30(1):94- 97. Disponível em: [file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/9977-Article%20Text-32633-1-1020200415%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/9977-Article%20Text-32633-1-1020200415%20(2).pdf)

GURGEL, H. L. DE C. et al. **Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil.** *Saúde e Sociedade*, v. 28, n. 3, p. 283–295, 1 set. 2019. <<https://www.cannabisesaude.com.br/historia-cannabis-medicinal/>>. Acesso em: 21 out. 2022.

Giacoppo, S., Mandolino, G., Galuppo, M., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Cannabinoids: **New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases.** *Molecules*, 19(11), 18781–18816. <http://doi.org/10.3390/molecules191118781>

Gorey, C.; Kuhns, L.; Smaragdi, E.; Kroon, E.; Cousijn, J. **Diferenças relacionadas à idade no impacto do uso de cannabis no cérebro e na cognição: uma revisão sistemática.** *EUR. Arco. Clínica de Psiquiatria. Neurosci.* 2019,269, 37–58.

Herrera E Jr, Caramelli P, Nitrini R. **Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva**, estado de São Paulo. *Rev Psiq Clin*, 2018;25:70- 73.

Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, et al. **Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population.** *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2020;16:103 108.

Hampson, AJ; Grimaldi, M.; Axelrod, J.; Wink, D. **Canabidiol e (-)Delta9-tetrahydrocannabinol são antioxidantes neuroprotetores**. Proc. Nacional Acad. ciência EUA1998,95, 8268–8273.

Janefjord, E.; Mååg, JLV; Harvey, BS; Smid, SD **Efeitos canabinóides na fibrila β -amilóide e formação agregada, neurotoxicidade neuronal e microglial ativada in vitro.Célula**. Mol. Neurobiol.2014,34, 31–42.

Kroon, E.; Kuhns, L.; Hoch, E.; Cousijn, J. **Uso pesado de cannabis, dependência e cérebro: uma perspectiva clínica**. Vício2020, 115, 559–572.

LAGINESTRA, A. et. al. Prevalência de demências no Brasil: um estudo de revisão sistemática. **rev Neurocienc** 2021; 29:1-14. Brasília - DF. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/11377/8420>

Lee, JH; Agacinski, G.; Williams, JH; Wilcock, GK; Esiri, MM; Francisco, PT; Wong, PT-H.; Chen, CP; Lai, **MKP Receptores canabinóides CB1 intactos no córtex da doença de Alzheimer**.**Neurochem. Int.**2010,57, 985–989.

Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L, Wang Y, Liang C. **Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease**. Eur J Med Chem. 2020 Apr 15; 192:112163.

Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, et al. **Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil**. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(3-A):713-727.

OLIVEIRA, A.C.D; NOGUEIRA, M; REIS, S.M.M. Estratégia de patenteamento de derivados de Cannabis sativa para obtenção da anuência prévia da ANVISA. **Revista Fitos**. v. 14, n. 1, p. 56 – 66, 2020. Doi: 10.32712/2446-4775.2020.855.

Ritchie K, Lovestone S. **The dementias**. Lancet, 2002;360:1759-1766.

REMOR, K. V. T. et. al., Doença de Alzheimer: tratamento farmacológico e desempenho cognitivo. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, abr.-jun. 2020. Disponível em:<https://www.amrigs.org.br/assets/images/upload/pdf/jornal/1610631629.pdf#page=41>

Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Vieira D, Herrmann N. **Cannabinóides naturais e sintéticos para agitação e agressão na doença de Alzheimer: uma meta-análise.** *Psiquiatria J Clin.* 2019; 80:18r12617.

SOUZA, R. K. et. al., Prevalência de demência em pacientes atendidos em um hospital privado no sul do Brasil. *einstein (São Paulo).* 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/VBNwrZvwx4s9w8Jcd4jdBtg/abstract/?lang=pt>

SUERO-GARCÍA, C.; MARTÍN-BANDERAS, L.; HOLGADO, M. Á. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. **Ars Pharmaceutica (Internet)**, v. 56, n. 2, p. 77–87, 2019

SILVA, V. C. **Alterações nas proteínas de fissão e fusão mitocondriais, caspase3 e sinaptofisina cerebrais induzidas pela sobrecarga de ferro neonatal: Reversão pelo tratamento com canabidiol**, 2021.

SUERO-GARCÍA, C.; MARTÍN-BANDERAS, L.; HOLGADO, M. Á. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. **Ars Pharmaceutica (Internet)**, v. 56, n. 2, p. 77–87, 2022

Schubert, D.; Kepchia, D.; Liang, Z.; Dargusch, R.; Goldberg, J.; Maher, P. **Eficácia dos canabinóides em uma plataforma pré-clínica de triagem de medicamentos para a doença de Alzheimer.** *Mol. Neurobiol.* 2019, 56, 7719–7730.

Shelef A, Barak Y, Berger U, et al. **Segurança e eficácia do óleo de cannabis medicinal para sintomas comportamentais e psicológicos de demência: estudo piloto de rótulo aberto, complemento.** *Doença de Alzheimer J.* 2016; 51:15-19.

TORRÃO, A.S; MENDES, C.C; REAL. C.C; HERNANDES, M.S; FERREIRA, A.F.B; SANTOS, T.O; KIRSTEN, G.P.C; MAZUCANTI, C.H.Y; FERRO, E.S; SCAVONE, C; BRITTO, L.R.G. **Abordagens diferentes, um único objetivo: compreender os mecanismos celulares das doenças de Parkinson e de Alzheimer**, 2021.

Wolff, V.; Rouyer, O.; Geny, B. **Efeitos adversos à saúde do uso de maconha**.N. Engl. J. Med.2014,371, 878.

VIEGAS, F. P. D.; SIMÕES, M. C. R.; ROCHA, M. D.; CASTELLI, M. R.; MOREIRA, M. S.; VIEGAS JUNIOR, C. **Doença de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório**, 2021.