

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANA GLEICY DA SILVA  
DAVI DUARTE SANTOS  
ÍTALO ANTÔNIO PEREIRA DA SILVA

**USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO  
ALZHEIMER**

RECIFE/2022

ANA GLEICY DA SILVA  
DAVI DUARTE SANTOS  
ÍTALO ANTÔNIO PEREIRA DA SILVA

# **USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO ALZHEIMER**

Apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA,  
como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em  
Farmácia.

Professor Orientador: Prof. Dr. Flavio de Almeida Alves Júnior

RECIFE/2022

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

S586u Silva, Ana Gleicy da  
Uso do canabidiol no tratamento do alzheimer. / Ana Gleicy da Silva,  
Davi Duarte Santos, Ítalo Antônio Pereira da Silva. Recife: O Autor, 2022.  
40 p.

Orientador(a): Prof. Dr. Flavio de Almeida Alves Júnior.

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

Inclui Referências.

1. Cannabis sativa. 2. Canabinol. 3. Doença de Alzheimer. I. Santos,  
Davi Duarte. II. Silva, Ítalo Antônio Pereira da. III. Centro Universitário  
Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

*Dedicamos esse trabalho as nossas famílias.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus pelo Dom da Vida, por acordar todas as manhãs, que mesmo diante de uma pandemia nos fez chegar até aqui, somos gratos pela força e saúde que nos deste.

Somos gratos por nossa família que nos incentiva todos os dias, especialmente nos momentos mais difíceis e pela paciência ao longo do curso.

Aos nossos amigos de faculdade com quem convivemos intensamente, pela amizade incondicional, por toda troca de conhecimentos e experiências que tivemos durante esse percurso.

Agradecemos ao nosso orientador professor Flávio Alves, por todo aprendizado e paciência em conduzir este trabalho da melhor forma possível.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indiretamente para nossa formação acadêmica.

*“A verdadeira viagem das descobertas não consiste em procurar novas paisagens, mas ter novos olhos”.*

*(Prost)*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Diferenças esquemáticas entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com doença de Alzheimer (B) .....	16
<b>Figura 2</b> – Diferença entre um neurônio saudável e um neurônio na doença de Alzheimer .....	17
<b>Figura 3</b> – Quadro clínico da doença de Alzheimer .....	18
<b>Figura 4</b> – Morfologia da <i>Cannabis sativa</i> . A - Face abaxial (esquerda) e face adaxial (direita). B - Filotaxia oposta cruzada. C - Filotaxia alterna helicoidal. D - Caule de planta com 2,5 meses de vida. E - Corte transversal do caule. F - Face abaxial: detalhe das nervuras. G – Ápice de um segmento. H – Base do limbo foliar. I – Raiz. J – Frutos com cálices persistentes. K – Estípulas na base do pecíolo. L – Extremidade frutificada de espécime feminino. M – Frutos sem cálice .....	21

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AEA - N-araquidonoiletanolamina  
CB1 - Canabinoide tipo 1  
CB2 - Canabinoide tipo 2  
CBC - canabicomeno  
CBD - Canabidiol  
CBG - Cannabigerol  
CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica  
CFM - Conselho Federal de Medicina  
DA - Doença de Alzheimer  
DCB - Denominação comum brasileira  
DeCS - Descritores em ciências da saúde  
 $\Delta^9$ -THC 0-  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol  
DNA - Ácido desoxirribonucleico  
iACh - Acetilcolina  
LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Saúde  
P $\beta$ A - Proteínas beta-amiloide  
PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas  
PubMed - *Publisher Medline*  
P $\tau$  - *Tau*  
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada  
RNA - Ácido ribonucleico  
ROS - *Reactive oxygen species*  
SciELO - *Scientific Electronic Library Online*  
Ser - Serina  
SNC - Sistema Nervoso Central  
SNP - Sistema nervoso periférico  
SUS - Sistema Único de Saúde  
THCA - Ácido tetraidrocanabinol  
THCV - *Tetrahydrocannabivarin*  
Thr - Resíduos de treonina  
TNF-a - Fator de necrose tumoral de citocina pró-inflamatória

# USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO ALZHEIMER

Ana Gleicy da Silva

Davi Duarte Santos

Ítalo Antônio Pereira da Silva

Profº Flavio Alves

## RESUMO

A *Cannabis sativa* possui compostos com propriedades terapêuticas observadas em diferentes contextos desde 1843 estando alguns disponíveis no mercado internacional, como o canabidiol (CBD). Este canabinoide é um componente químico importante da resina da planta *Cannabis sativa*, que age por um mecanismo distinto, através de diferentes alvos moleculares, sendo, portanto considerado um importante ativo no tratamento da doença de Alzheimer. Diante disso, o presente trabalho trouxe como objetivo avaliar o uso de canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer. Este estudo consistiu de uma pesquisa bibliográfica de artigos indexados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Publisher Mediline* (PubMed) e no site da ANVISA no período de 2017 a 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol. A Doença de Alzheimer evolui gradativamente, comprometendo o cérebro de forma irreversível e seu diagnóstico torna-se difícil, por se confundir com demências vasculares. Sua etiologia ainda não define se é gerada por fatores ambientais ou genéticos. Até então se desconhece tratamentos eficazes para estagnar a doença definitivamente. A *Cannabis sativa* surge como uma alternativa farmacológica no tratamento de doenças neurodegenerativas, por apresentar efeito desacelerador na degeneração de células neurais em pessoas acometidas pela doença. Investigações adicionais devem abordar o potencial de longo prazo do canabidiol e avaliar os mecanismos envolvidos nos efeitos terapêuticos descritos.

**Palavras-chave:** *Cannabis sativa*. Canabidiol. Canabinoides. Doença de Alzheimer.

## ABSTRACT

*Cannabis sativa* has compounds with therapeutic properties observed in different contexts since 1843, with some available on the international market, such as cannabidiol (CBD). This cannabinoid is an important chemical component of the resin of the *Cannabis sativa* plant, which acts by a different mechanism, through different molecular targets, and is therefore considered an important active in the treatment of Alzheimer's disease. Therefore, the present work aimed to evaluate the use of cannabidiol in the treatment of Alzheimer's disease. This study consisted of a bibliographic search of articles indexed in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Publisher Mediline (PubMed) and ANVISA website in the period 2017 to 2022 in Portuguese, English and Spanish. Alzheimer's disease evolves gradually, compromising the brain irreversibly and its diagnosis becomes difficult, as it is confused with vascular dementias. Its etiology still does not define whether it is generated by environmental or genetic factors. Until then, effective treatments to stagnate the disease are unknown. *Cannabis sativa* emerges as a pharmacological alternative in the treatment of neurodegenerative diseases, as it has a decelerating effect on the degeneration of neural cells in people affected by the disease. Additional investigations should address the long-term potential of cannabidiol and assess the mechanisms involved in the therapeutic effects described.

**Keywords:** Cannabis sativa. Cannabidiol. Cannabinoids. Alzheimer's Disease.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	14
2.1 Objetivo geral .....	14
2.2 Objetivos Específicos .....	14
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
3.1 A doença de Alzheimer .....	16
3.2 Tratamento convencional utilizado na doença de Alzheimer .....	17
3.3 Mecanismo de ação do canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer .....	19
3.4 Mecanismo de ação do canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer .....	23
3.5 Assistência farmacêutica ao paciente com Alzheimer .....	24
<b>4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO</b> .....	29
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	30
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36

## 1 INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis sativa*, conhecida popularmente como maconha ou marijuana, é uma planta pertencente à família Cannabaceae, sendo uma das plantas mais antigas utilizadas pelo ser humano. Acredita-se que a planta tenha sido originada na Ásia Central, tendo seu cultivo atualmente espalhada por todo o mundo (HURGOBIN et al., 2021).

A *Cannabis sativa* pode ser classificada como tipo fibra (cânhamo ou cânhamo industrial) e tipo droga (*Cannabis* medicinal ou maconha) com base no uso e conteúdo de canabinoides. Possui como princípio ativo o  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) que é o resultado da transformação do ácido tetraidrocanabinol (THCA). O  $\Delta^9$ -THC é uma substância essencialmente oleosa utilizada pela planta como estrutura de defesa contra desidratações e ações aleloquímicas, possui uso terapêutico como analgésico, anti-inflamatório e antitérmico (PELLATI et al., 2018).

A planta agrega ainda outras 65 substâncias identificadas como fitocannabinoides como o canabidiol (CBD), *tetrahydrocannabivarin* (THCV), canabicomeno (CBC) e cannabigerol (CBG). O CBD é um dos principais fitocannabinoides da *C. sativa* e não apresenta efeitos psicoativos o que o difere do  $\Delta^9$ -THC Trata-se da forma não ativada do THC, que não apresenta efeitos psicoativos, embora tenha propriedades neuroprotetoras (PELLATI et al., 2018).

O CBD foi isolado no início da década de 40 tendo sua estrutura química elucidada na década de 60 (BARRALES-CUREÑO et al., 2020). Estudos envolvendo suas propriedades terapêuticas em humanos começaram a se desenvolver apenas em 1982 e até os dias atuais outros estudos vêm sendo realizados com a finalidade de comprovar a eficácia terapêutica da substância no tratamento de diversos sintomas e doenças, especialmente ligadas ao Sistema Nervoso Central (SNC) (ROSA et al., 2017; SOUZA et al., 2019).

Apesar de sua proibição internacional e no Brasil, ao longo do século XX houve um crescente esforço para a legalização e uso da *C. sativa* considerando seu uso medicinal. Tais esforços permitiram que em 2014 o CBD fosse autorizado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) do Brasil para o tratamento de crianças e adolescentes portadores de epilepsias com resistência a terapias convencionais. Em 2017, a *C. sativa* foi incluída na denominação comum brasileira (DCB) como parte da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 156/ 2017 (BRASIL, 2017).

Vale salientar que o aumento do uso mundial da *C. sativa* e os avanços recentes na medicina motivaram aumento no número de pesquisas sobre o uso do CBD para fins terapêuticos. Isso se deve, especialmente, a influência do sistema canabinoide no tratamento de algumas patologias neurológicas e alguns sintomas psicóticos pertinentes a transtornos psiquiátricos tais como pensamento e fala desorganizados, delírios, alucinações e outras alterações na percepção (SILVA et al., 2018).

Essa planta, quando utilizada com objetivos medicinais apresenta bastante eficácia em tratamentos de doenças e síndromes como: Parkinson, doença de Huntington, síndrome de Tourette, esquizofrenia, Alzheimer, epilepsia e esclerose múltipla (CASSANO et al., 2020). A *C. sativa* também tem se mostrado promissora no tratamento do Alzheimer e seu uso nesta condição clínica vem sendo estudado, revelando na maioria dos casos os benefícios ao melhorar os sintomas destes distúrbios (ROSA et al., 2017; SOUZA et al., 2019).

Estes estudos estão focados na elucidação do mecanismo de ação, bem como nos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do CBD no tratamento destas doenças e seus sintomas, tendo alguns demonstrados que as propriedades anticonvulsivas do CBD estão relacionadas a mecanismos que envolvem efeitos agonistas e antagonistas, nos canais iônicos, transportadores de neurotransmissores e receptores transmembranares (CASSANO et al., 2020).

Pesquisas mostram ainda que a eficácia do CBD em compostos farmacêuticos em crianças com epilepsia tem sido semelhante a outros anticonvulsivantes com redução de 50% de periodicidade de convulsões, mas faltam dados sobre a dose e frequência farmacocinética na fase pediátrica. Assim, o CBD provou ser um importante fitocanabinoide para o tratamento de epilepsia, além de demonstrar efeitos positivos em tratamentos neurológicos e exibir maior segurança quando considerado como fitoterápico (BELGO et al., 2021).

Em relação ao Alzheimer, pesquisas apontam para a capacidade do CBD de mimetizar alterações causadas pela doença e ainda reverter e/ou impedir sua progressão. Pesquisas em camundongos, previamente induzidos ao Alzheimer, submetidos ao tratamento com CBD, demonstraram a redução de perda cognitiva e demência (BARBOSA et al., 2020).

São escassos os estudos acerca do uso da *C. sativa* e seus ativos como opção terapêutica para a doença de Alzheimer. Por se tratar de um tema

relativamente recente e devido à importância dos ativos desta planta no tratamento dessa condição clínica e consequente melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos, este trabalho se faz justificado.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Descrever o uso de Canabidiol (CBD) no tratamento do público com a doença de Alzheimer.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Elucidar a vulnerabilidade neurológica acarretada pela doença de Alzheimer;
- Descrever o tratamento não convencional pelo uso do CBD no tratamento da doença de Alzheimer;
- Abordar o mecanismo de ação do canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer;
- Identificar ações de cuidado farmacêutico no tratamento do paciente com Alzheimer.

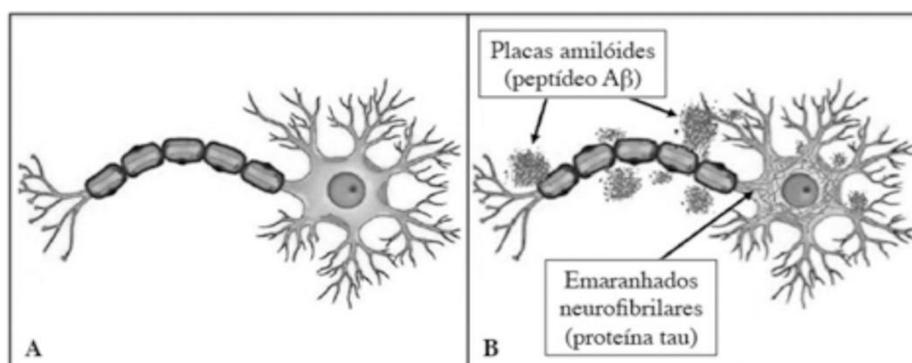
### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 A doença de Alzheimer

Há cerca de cem anos atrás, Aloysius “Alois” Alzheimer, psiquiatra e neuropatologista de origem alemã, ao acompanhar Auguste Deter, uma paciente de 51 anos de idade, no asilo estadual em Frankfurt na Alemanha, identificou de maneira classificatória os sintomas de demência pré-senil. Em 1907 relatou o primeiro caso do Alzheimer, com base nas manifestações cognitivas apresentadas no comportamento característico da patologia, onde pôde verificar as características de deterioração gradativa no desempenho intelectual (FALCO et al., 2017).

Notam-se inúmeras lesões oxidativas neurais na doença de Alzheimer (DA) visto que as enzimas antioxidantes são insuficientes para equilibrar as *Reactive oxygen species* (ROS) em alto nível de produção. Portanto, no curso da doença observa-se desequilíbrio estrutural nas proteínas beta-amiloide ( $P\beta A$ ) e *tau* ( $P\tau$ ) nas moléculas orgânicas insolúveis, no ácido desoxirribonucleico (DNA), no ácido ribonucleico (RNA) e nos elementos da lâmina basal, ocasionando a morte das células (CASSANO et al., 2020). Na Figura 1, as diferenças esquemáticas entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com DA.

**Figura 1** - Diferenças esquemáticas entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com doença de Alzheimer (B)

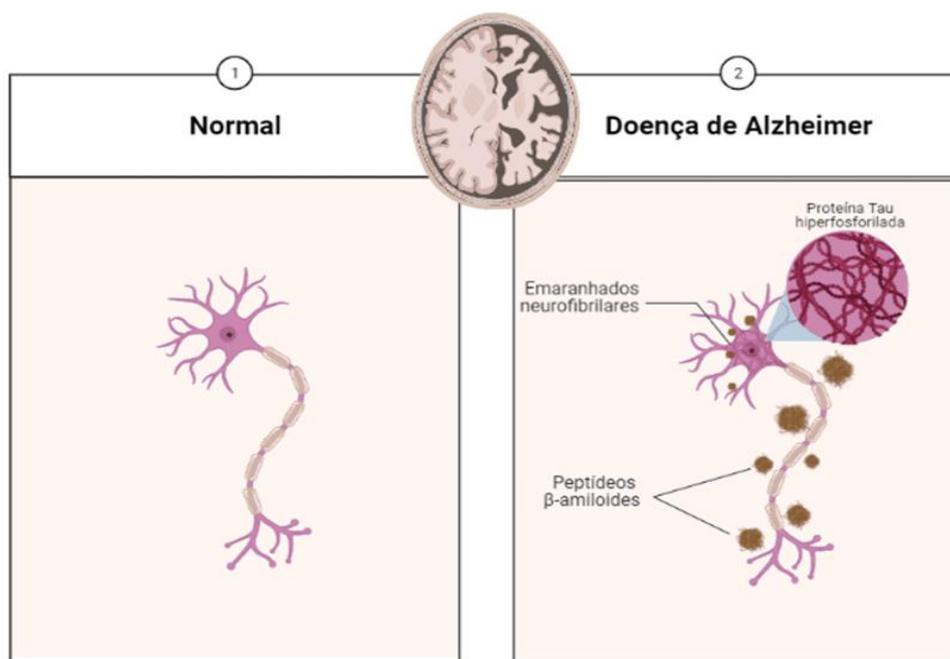


Fonte: Falco et al. (2017).

Acerca do fato da agregação do  $P\beta A$  ser um dos aspectos mais importantes para caracterizar a patogênese do Alzheimer, a função das placas extracelulares que contém esta proteína ainda não está totalmente esclarecida. Há evidências de

que A $\beta$ 1-42 seja a forma mais tóxica do peptídeo. Na presença de A $\beta$ 1-42, os neurônios do córtex e do hipocampo também sofrem modificações, resultando na indução de *déficits* cognitivos e mnemônicos, mesmo sem ocorrer à morte neuronal (LÓPEZ-CAMACHO et al., 2018). Na Figura 2 a diferença entre um neurônio saudável e um neurônio na DA.

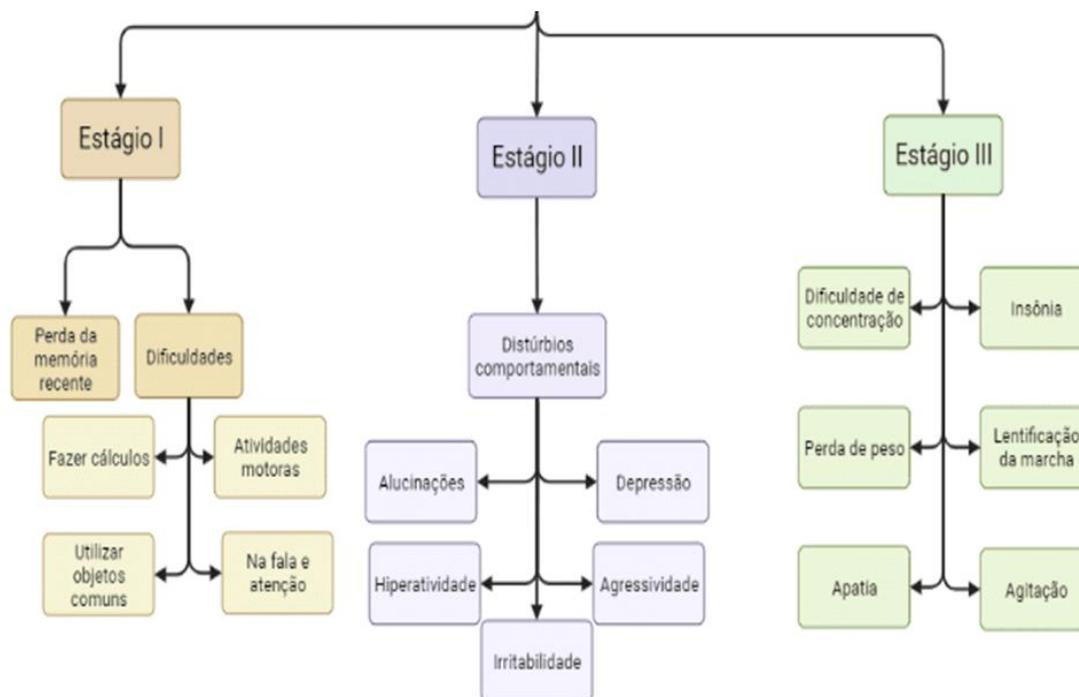
**Figura 2** – Diferença entre um neurônio saudável e um neurônio na doença de Alzheimer



Fonte: Alves (2022).

O mecanismo de danificação das sinapses por estes oligômeros, levando à morte de apenas alguns neurônios ou regiões neuronais específicas, ainda é desconhecido, assim como as dinâmicas da autopropagação das fibrilas e dos oligômeros. Assim, a questão fundamental nos estudos que abordam essa hipótese é a verificação do mecanismo a partir do qual os oligômeros seriam capazes de alterar a composição e a morfologia das sinapses, causando a rápida perda de plasticidade (BERNARDO, 2018). Na Figura 3, os estágios relativos ao quadro clínico da doença de Alzheimer.

**Figura 3 – Quadro clínico da doença de Alzheimer**



**Fonte:** Alves (2022).

Predisposição genética, circunstâncias ambientais, metabolismo em desequilíbrio, com alta fabricação de (ROS), provocam inúmeras disposições patológicas como o Alzheimer e outros transtornos neurais. Visto que, os radicais livres, além de causar danos nas proteínas P $\beta$ A e P $\tau$  e no DNA, acometem os neurônios gerando disfunção e perda sensorial ao longo do desenvolvimento dos efeitos neurodegenerativos, acelerando a atividade inflamatória, podendo resultar no apoptose celular (LÓPEZ-CAMACHO et al., 2018).

Com a progressão da doença, o nível cognitivo do indivíduo com Alzheimer se altera, aumentando as manifestações de demência. Recentemente, estudiosos começaram a compreender a relevância do estágio pré-demencial, levando em consideração fatores fisiopatológicos que aparecem cerca de 20 anos antes de se perceberem os sintomas, visto que os critérios de diagnósticos foram revisados, pois antes os esforços para investigação de diagnóstico eram focados na fase desenvolvida da demência (BERNARDO, 2018).

Devido ao fato de os resultados dos ensaios clínicos ainda não apontarem soluções para alterar o curso do Alzheimer, muitos especialistas estão redirecionando suas intervenções, visando investigar a rede neuronal antes de ser

acometida por disfunções e perda substanciais causadas pelos sintomas evidenciados (LÓPEZ-CAMACHO et al., 2018; SILVA et al., 2018).

Embora, a nível mundial, sejam expressivos os danos causados pelo Alzheimer, atualmente existem medicamentos aprovados para o tratamento da doença e cuja ação consiste em controlar os sintomas, não atuando para impedir ou minimizar a evolução da doença. Esses medicamentos têm efeitos medianos e não contribuem para estagnação da neurodegeneração provocada pela Alzheimer. E, nos últimos tempos houve poucos estudos clínicos e em aproximadamente dez anos os resultados foram em sua maioria falhos com percentual de 99,6% tornando o resultado desses tratamentos indefinidos, ou seja, esses medicamentos não têm apresentado eficácia como modificadores da doença (PITANGA et al., 2019).

### *3.2 Tratamento convencional utilizado na doença de Alzheimer*

O tratamento do Alzheimer está voltado à sintomatologia da doença apresentando inibidores da acetilcolina (iACh). Estes compostos conseguem inibir a enzima que degrada ACh e reduzir os sintomas cognitivos presentes na doença. Os fármacos desenvolvidos a partir desta via consistem na Tacrina, Donepezil, Galantamina e Rivastigmina, atualmente, considerados a terapia de primeira escolha para a doença e que tem como base a inibição da ACh (SANTOS et al., 2022).

Ainda não há evidências de que os medicamentos atualmente no mercado tenham a capacidade de modificar os processos que levam ao desenvolvimento do Alzheimer. Por isso, é relevante a investigação e o desenvolvimento de novos fármacos com capacidade de modificar a doença, ou seja, impedir que esta progrida, representando um dos maiores desafios da medicina moderna (PITANGA et al., 2019).

Os últimos medicamentos em estudo têm-se focado em terapias anti-amiloide, como os inibidores da  $\beta$ -secretase e os anticorpos monoclonais anti-amiloide. Estão também em desenvolvimento terapias que têm como alvo terapêutico a proteína *tau* e o uso de insulina intranasal (LÓPEZ-CAMACHO et al., 2018).

Como a hipótese amiloide é a que reúne maior unanimidade entre os investigadores, e de acordo com esta teoria, a acumulação da proteína beta-amiloide (P $\beta$ A) assume um papel fundamental no desenvolvimento da doença, desta forma, terapias que promovam a diminuição da produção da P $\beta$ A ou o aumento da

sua *clearance* poderão constituir um passo significativo para a cura do Alzheimer (SANTOS et al., 2022).

A abordagem de novos fármacos no tratamento do Alzheimer também tem centrado os estudos em três terapias com anticorpos monoclonais: solanezumabe, crenezumabe e gantenerumab, todas em fases II e III de ensaio clínico contínuo. O solanezumabe e o crenezumabe são feitos com epítomos de ativadores proteicos (A $\beta$ 13-28 e A $\beta$ 12-23, respectivamente) (BILLMANN; PEZZINI; POETA, 2020).

Solanezumabe tem bom perfil de segurança e mostrou desaceleração do declínio cognitivo em pacientes com Alzheimer leve, quando comparado ao placebo. Gantenerumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG1 composto por dois epítomos separados de A $\beta$ 42 (A $\beta$ 3-11 e A $\beta$ 19-28), que se liga a Ap fibrilar, não se ligando a Ap solúvel (PITANGA et al., 2019).

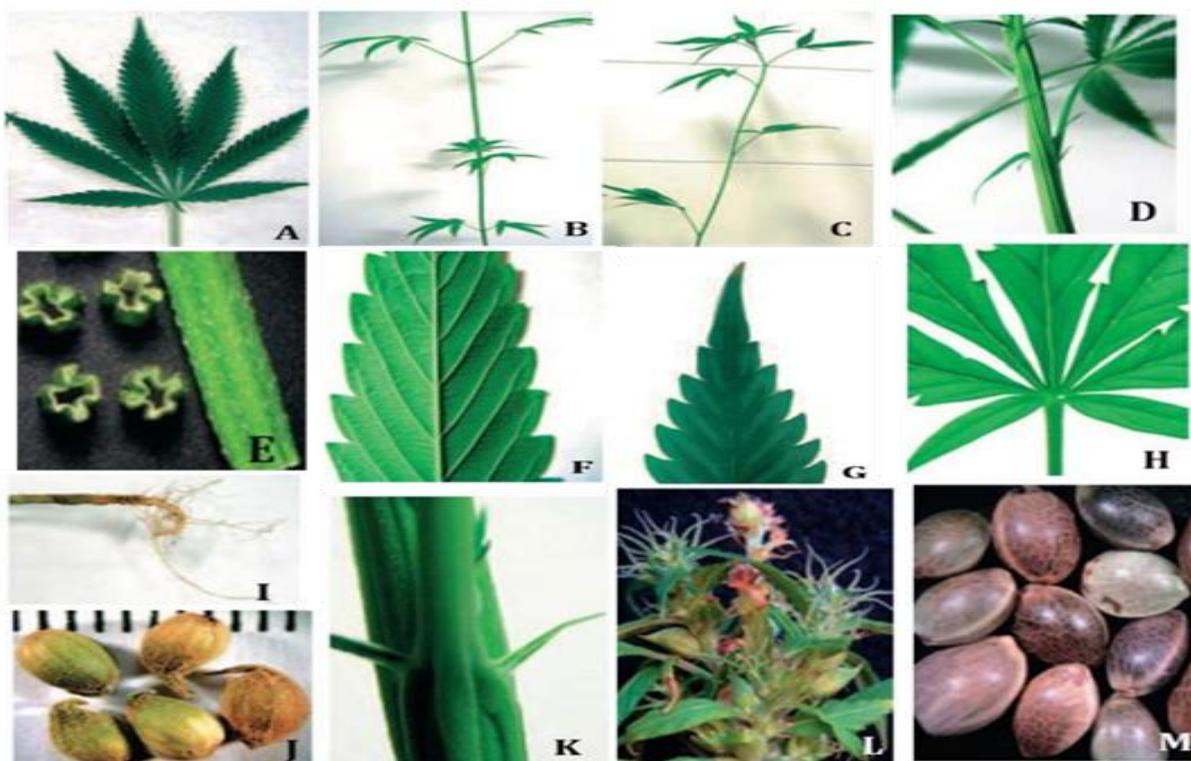
Outra terapia promissora para o tratamento do Alzheimer consiste no uso do composto canabidiol, substância presente na planta *Cannabis sativa*. Estudos têm demonstrado o potencial que a substância tem ao atravessar livremente a barreira hematoencefálica, que é uma estrutura que envolve os vasos sanguíneos do sistema nervoso central e tem uma função metabólica importante, protegendo-o de compostos potencialmente tóxicos. Pesquisas mostram que o canabidiol reduz o acúmulo de  $\beta$ A e a inflamação do cérebro que ocorre no Alzheimer ocasionando redução de perda cognitiva e demência (BARBOSA et al., 2020).

### 3.3 Descrição etnobotânica da *Cannabis sativa*

A planta *Cannabis sativa* é uma das primeiras culturas domesticadas euroasiáticas que por milênios foi usada por humanos por seus benefícios de sementes oleaginosas, como o cânhamo, e por sua resina única como a *Cannabis*. Devido a sua natureza polivalente, a *Cannabis* foi espalhada em diversas áreas por todo o mundo (BARRALES-CUREÑO et al., 2020; PELLATI et al., 2018).

A *Cannabis sativa* é uma planta anual herbácea e, como tal, reproduz-se exclusivamente por semente. Trata-se de um arbusto originário da Ásia pertencente à família das cannabaceae, cujas espécies mais conhecidas são *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*, sendo a primeira predominante no Brasil já que é a que melhor se adapta ao clima tropical (BONINI et al., 2018). Na Figura 4 são ilustradas algumas partes da *Cannabis*.

**Figura 4** – Morfologia da *Cannabis sativa*. A - Face abaxial (esquerda) e face adaxial (direita). B - Filotaxia oposta cruzada. C - Filotaxia alterna helicoidal. D - Caule de planta com 2,5 meses de vida. E - Corte transversal do caule. F - Face abaxial: detalhe das nervuras. G – Ápice de um segmento. H – Base do limbo foliar. I – Raiz. J – Frutos com cálices persistentes. K – Estípulas na base do pecíolo. L – Extremidade frutificada de espécime feminino. M – Frutos sem cálice.



Fonte: Matos et al. (2017)

Os médicos na China antiga tinham como alvo a malária, os sintomas menstruais, a gota e a constipação. Durante a época Medieval, a *Cannabis* era usada para dor, epilepsia, náusea e vômito e, na medicina ocidental comumente usada como analgésico (CASSANO et al., 2020; NAIM-FEIL et al., 2021).

Independentemente de sua aplicação medicinal histórica popular, devido ao seu efeito alucinógeno, a *C. sativa* foi proibida na maioria dos países durante o século passado. Como resultado, seu desenvolvimento científico cessou e seu cultivo e iniciativas de melhoramento deveriam ser conduzidas de modo clandestino. Essas tentativas de reprodução necessitaram de adaptações fisiológicas e criaram variedades vigorosas que eram prósperas em condições ambientais de ambientes fechados (JARVIS; RASSMUSSEN; WINTERS, 2017).

Durante seu cultivo, a *Cannabis* foi adaptada para abordar uma gama variada de produtos desejáveis em diversos ambientes que levam a uma seleção de vários morfotipos e muitos genótipos originários de seu gênero monotípico. Evidências arqueológicas para o uso extensivo de *Cannabis* para uso farmacológico, ritual e recreativo podem ser encontradas ao longo da história da humanidade. Além disso, a aplicação medicinal da planta é amplamente documentada, sugerindo seu uso em tratamentos para uma infinidade de condições clínicas (SOUZA et al., 2019; ROSA et al., 2017).

O potencial terapêutico da *cannabis* é atribuído principalmente aos metabólitos secundários da planta, denominados fitocanabinóides (canabinóides). Esses canabinóides são compostos terpenofenólicos, predominantemente sintetizados e armazenados em uma forma resinosa sobre informações e brácteas de plantas com pistilo. Até o momento, aproximadamente 120 canabinóides foram cientificamente reconhecidos e vários deles foram especificamente ligados ao tratamento de distúrbios médicos específicos, como epilepsia e doença de Parkinson, bem como para controle da dor do câncer e como um estimulante do apetite (JARVIS; RASSMUSSEN; WINTERS, 2017).

A planta possui caules eretos e ramificados na base, com folhas cortadas em segmentos lineares, pecioladas com segmentos lanceolados serrados na margem. Suas flores são unissexuadas e inconspícuas com pêlos granulosos que, nas fêmeas, produzem uma resina. Sua altura pode variar de um a cinco metros quando cultivada em condições favoráveis e normalmente morre após a polinização da planta fêmea. Nestas, encontra-se a maior porcentagem de compostos psicoativos (entre 10 a 20%) (CARVALHO et al., 2017; ROJAS-JARA et al., 2019).

*Cannabis sativa* é uma planta de elevada adaptabilidade em regiões quentes de clima tropical e de solo úmido são. A planta é revestida por folhas e inflorescências que abrigam os compostos canabinólicos, as quais conferem a planta os efeitos farmacológicos e psicoativos (CARVALHO et al., 2017).

O principal constituinte psicoativo em *Cannabis* é chamado de  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC). O sistema endocanabinoide parece ser filogeneticamente antigo, pois estava presente nos vertebrados mais primitivos com uma rede neuronal. N-araquidonoiletanolamina (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são os principais ligantes de endocanabinóides presentes no reino animal, e os

principais receptores de endocanabinoides são o receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e o receptor canabinoide tipo 2 (CB2) (ROJAS-JARA et al., 2019).

Estas estruturas constituem um grupo heteromórfico de moléculas cujas atividades decorrem da interação com receptores químicos específicos chamados receptores canabinoides CB1 e CB2. O sistema canabinoide regula várias funções neurofisiológicas tais como as que relacionam a aprendizagem, memória, respostas do organismo ao estresse e a dor, apetite, sono e mecanismos de recompensa. Os receptores CB1 e CB2 estão acoplados à Proteína G e foram nomeados de acordo com sua ordem de descoberta pela *International Union of Basic and Clinical Pharmacology* (SHANNON et al., 2019).

O receptor CB1 é mais abundante no SNC e está relacionado a atividades que afetam as funções cognitivas, dor e memória de curto prazo (córtex cerebral e hipocampo), além da atividade motora (gânglios basais e cerebelo). Podem ainda ser encontrados na medula espinhal, células do tecido adiposo, nos hepatócitos, no trato gastrointestinal e células do tecido muscular. O receptor CB2 se encontra no sistema nervoso periférico (SNP) e está relacionado às células do sistema imunitário e hematopoiético, às células T, B, ao baço e às amígdalas (JARVIS; RASSMUSSEN; WINTERS, 2017).

O canabinoide mais abundante, o  $\Delta$ 9-THC, é bem conhecido por suas propriedades psicoativas, enquanto o canabidiol (CBD) é o segundo mais abundante e não é psicoativo. Diferentes cepas da planta são cultivadas contendo quantidades variáveis de  $\Delta$ 9-THC e CBD (HILDERBRAND, 2018). O perfil canabinoide muda com a localização ao longo da planta, demonstrando variação significativa entre diferentes alturas para quase todos os canabinoides estudados. O conteúdo da maioria dos canabinóides (incluindo  $\Delta$ 9-THC e CBD) aumentou substancialmente com a altura da planta, tanto nas flores quanto nas folhas da inflorescência (JARVIS; RASSMUSSEN; WINTERS, 2017).

O CBD demonstrou eficácia preliminar para uma série de problemas de saúde física e mental. Na década anterior a 2012, havia apenas 9 estudos publicados sobre o uso de canabinoides para o tratamento medicamentoso da dor. Em particular, o CBD parece conter benefícios para uma ampla gama de distúrbios neurológicos, incluindo a redução de convulsões importantes. Um estudo recente grande e bem controlado de epilepsia pediátrica documentou um efeito benéfico do

CBD na redução da frequência de convulsões em mais de 50% (SHANNON et al., 2019).

Embora o mecanismo de ação do CBD não esteja totalmente esclarecido, inúmeras propriedades farmacológicas têm sido demonstradas com seu uso, incluindo atividades sedativas, anticonvulsivantes, anti-inflamatórias, antipsicóticas, antioxidantes, ansiolíticas e neuroprotetoras. Além disso, vem crescendo o número de estudos que apontam para o seu potencial terapêutico no tratamento das patologias neurodegenerativas que apresentam *déficits* cognitivos e motores (SOUZA et al., 2019).

A atividade do CBD nos receptores 5-HT<sub>1A</sub> pode conduzir benefícios neuroprotetores, antidepressivos e ansiolíticos, embora o mecanismo de ação pelo qual o CBD reduza a ansiedade ainda não esteja claro. Nos últimos anos, um número crescente de publicações relatórias forneceram evidências do vasto potencial medicinal da *Cannabis* (SHANNON et al., 2019).

Como resultado, há um interesse crescente em compreender o uso da planta e suas aplicações terapêuticas. Hoje em dia, a indústria de *Cannabis* medicinal vem apresentando rápido crescimento, exigindo o desenvolvimento de variedades cientificamente caracterizadas que podem ser utilizadas comercialmente para aplicações na medicina (HILDERBRAND, 2018).

A descoberta destes compostos trouxe consigo novas perspectivas sobre um esquema neuromodulador capaz de proporcionar opções de tratamento para uma variedade de distúrbios neurológicos já que participam de diversos processos fisiológicos e, possivelmente, patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos. Apesar de ter sido amplamente utilizada na antiguidade para diversas finalidades, os efeitos colaterais fizeram com que a planta fosse vista de forma negativa, passando a ser proibida em diversos países, inclusive no Brasil (JARVIS; RASSMUSSEN; WINTERS, 2017).

#### *3.4 Mecanismo de ação do canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer*

A DA é a forma mais comum de demência que afeta idosos e caracteriza-se pelo acúmulo de placas P $\beta$ A e emaranhados neurofibrilares de tau (NFP $\tau$ ) e (NFTs) no cérebro. Embora a etiologia do Alzheimer pareça estar ligada a um uma infinidade de mecanismos, a inflamação parece desempenhar um papel crucial na

sua patogênese. Os benefícios esperados das terapias atuais são limitados, para que haja demanda urgente pela descoberta de novos tratamentos capazes de retardar progressão da doença ou prevenir o seu aparecimento (BRONZUOLI et al., 2017).

As propriedades anti-inflamatórias do CBD foram avaliadas em estudos *in vitro* e *in vivo* em um modelo animal de neuroinflamação induzida por  $\beta$ A. Um estudo *in vivo* descreveu efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores em um modelo de DA, onde camundongos foram injetados intrahipocampo com “*human*  $a\beta$ 42 e depois tratados diariamente com injeções intraperitoneais (ip) de CBD (2,5 ou 10mg/kg) por 7 dias. Os resultados deste estudo demonstraram que o CBD foi capaz de inibir a expressão do mRNA da proteína ácida glial fibrilar ácida (GFAP) e da própria proteína. O GFAP é o marcador mais conhecido de astrócitos ativados e acredita-se ser uma das características da gliose reativa (BARBOSA et al., 2020).

Para ser melhor compreendido é importante entender que a gliose é um evento que ocorre no sistema nervoso central em consequência a qualquer dano tecidual, e pode ser definida como um crescimento anormal, por hiperplasia e/ou hipertrofia, de astrócitos, microglia, e, talvez numa extensão qualitativamente diferente, oligodendrócitos. Portanto, esses resultados sugerem que o CBD é capaz de reduzir A  $\beta$ -gliose reativa induzida (WATT; KARL, 2017).

Pré-tratamento de CBD induz uma redução da produção de ROS, peroxidação lipídica, níveis de caspase-3 e fragmentação de DNA em células PC12 estimulado por  $\beta$ A, um modelo *in vitro* de DA. Os efeitos benéficos do CBD foram confirmados por outro estudo onde os ratos foram tratados cronicamente (por 3 semanas) com CBD após ser injetado intracerebroventricularmente com  $\beta$ A fibrilar (HAO et al. 2017).

CBD neutraliza a ativação microglial induzida por  $\beta$ A, a produção de fator de necrose tumoral de citocina pró-inflamatória (TNF- $\alpha$ ) e melhora as alterações de memória observadas em um espaço tarefa de memória. Além disso, o  $\beta$ A pode se acumular gradualmente nas mitocôndrias, onde pode causar redução tanto da atividade respiratória quanto de complexos da cadeia e a taxa de consumo de oxigênio levando a uma geração de radical livre e dano oxidativo. A este respeito, o CBD é capaz de neutralizar alterações pela redução da produção de ROS induzida por ambos o fosfato de dinucleotídeo de adenina  $\beta$ A e nicotinamida, forma reduzida (NADPH) oxidase (NOX) (HAO et al. 2017; VALLÉE et al., 2017).

É bem sabido que a hiperfosforilação de tau, principalmente em serina (Ser) ou resíduos de treonina (Thr), desempenham um papel crucial na patogênese da DA, portanto, moléculas que reduzem a fosfo-tau podem representar um bom candidato para o tratamento da DA. Acerca disso, foi demonstrada que o CBD reduz a expressão de genes, que codificam quinases (GSK-3b, CMK e MAPK) responsáveis pela fosforilação de tau, levando a uma redução da hiperfosforilação tau e NFT subsequente formação. O CBD diminui a regulação dos genes b- e g-secretase levando a uma redução da produção de  $\beta$ A. (CASSANO et al., 2020).

### *3.5 Assistência farmacêutica ao paciente com Alzheimer*

O Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer foi criado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) em 2002, devendo ser executado de forma integrada pelo MS e Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e municípios, em cooperação com as redes estaduais e seus centros de referência em assistência à saúde do idoso. O primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento do Alzheimer foi instituído no mesmo ano, contendo os critérios diagnósticos da condição, medicamentos e doses a serem utilizadas (FAGUNDES et al. 2019).

Em 2017, por meio da Portaria Conjunta nº 13 de 28 de Novembro foram aprovadas à versão atualizada do PDCT para a Doença de Alzheimer. O Protocolo e contém o conceito geral da doença, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes (BRASIL, 2017).

Segundo o PDCT, indicam-se os inibidores de acetilcolinesterase (donepezila, rivastigmina e galantamina), em diversas apresentações orais, para o tratamento da doença. As evidências acumuladas apontam benefícios na demência leve à moderada, sem diferenças significativas de eficácia entre os três fármacos e com a substituição entre eles justificada pela intolerância ao medicamento ou contraindicações específicas. Os fármacos presentes no PCDT fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), cujo financiamento é realizado pelo Ministério da Saúde (PITANGA et al. 2018).

No SUS, os medicamentos para a terapia do Alzheimer são disponibilizados gratuitamente aos usuários por meio do CEAF. A gratuidade do fármaco e a conformidade da solicitação frente ao PCDT, entretanto, não configuram o acesso, uma vez que as barreiras relacionadas envolvem dimensões, como: disponibilidade, acessibilidade geográfica, acomodação (como os serviços são fornecidos e organizados para atender aos usuários), capacidade aquisitiva e aceitabilidade. Esses fatores podem prejudicar a efetividade do tratamento devido à demora no início deste e concomitante progressão da doença (FAGUNDES et al. 2019).

A avaliação da farmacoterapia em idosos acometidos pelo Alzheimer, bem como de seus cuidadores, é um importante instrumento de avaliação da qualidade da atenção prestada a estes grupos. Esforços para aprimorar a seleção, prescrição, a dispensação e a utilização de fármacos devem constituir prioridade nos programas de atenção ao idoso (RAYANNE; VERAS; LEITÃO, 2021).

No que se refere a atenção do farmacêutico, este tem um papel ativo no que diz respeito à saúde pública. Durante a dispensação do medicamento ele é o profissional que está em contato com o paciente e tem como responsabilidade informar acerca dos aspectos que caracterizam o uso racional do fármaco (FAGUNDES et al., 2019).

Quando há dificuldade em utilização de medicamentos, a educação em saúde deve focar a adesão como uma relação colaborativa e acima de tudo de corresponsabilidade, por meio de troca de experiências, questionamentos e humanização dos pacientes, e não em atos dominadores (SANTOS et al., 2020).

Por meio da assistência farmacêutica é possível o desenvolvimento de ações direcionadas ao paciente com Alzheimer, tanto no que diz respeito ao reconhecimento precoce dos primeiros sinais da doença como também pela promoção da adesão à terapêutica. Em estágios avançados da patologia, cabe ao farmacêutico orientar familiares e cuidadores de modo a garantir resultados terapêuticos eficazes (REMOR et al., 2020).

O familiar de paciente com Alzheimer ou ainda o profissional que pretende trabalhar como cuidador deverá ter entre suas habilidades e conhecimentos a familiaridade com os transtornos comuns do envelhecimento e com suas possibilidades de tratamento; informações sobre diagnóstico e avaliações dos transtornos do envelhecimento; conhecimento sobre as disponibilidades dos serviços de saúde para o idoso (RAYANNE; VERAS; LEITÃO, 2021).

Também são necessárias habilidades clínicas que permitam tanto prover orientação relativa ao comportamento do idoso, como aquelas que permitam levar o cuidador a identificar sentimentos e comportamentos relativos ao idoso, compreendê-los e/ou modificá-los, de modo a resultar em melhora de sua qualidade de vida, e de sua relação com o idoso, com outros familiares e com pessoas do seu convívio (REMOR et al., 2020).

Uma vez que o farmacêutico é o último profissional a ter contato com o paciente antes do início da terapia, é relevante que sejam exercidas ações de cuidado por estes profissionais a fim de que sejam esclarecidas dúvidas em relação a posologia, indicação, efeitos colaterais, entre outras que por algum motivo não foram sanadas junto ao prescritor. Cabe ao farmacêutico prestar informações claras e precisas de modo a garantir a prevenção de eventos adversos, detectar e ajudar a solucionar os problemas relacionados a medicamentos da melhor forma possível, possibilitando uma melhor qualidade de vida ao paciente e adesão ao tratamento (SANTOS et al., 2020).

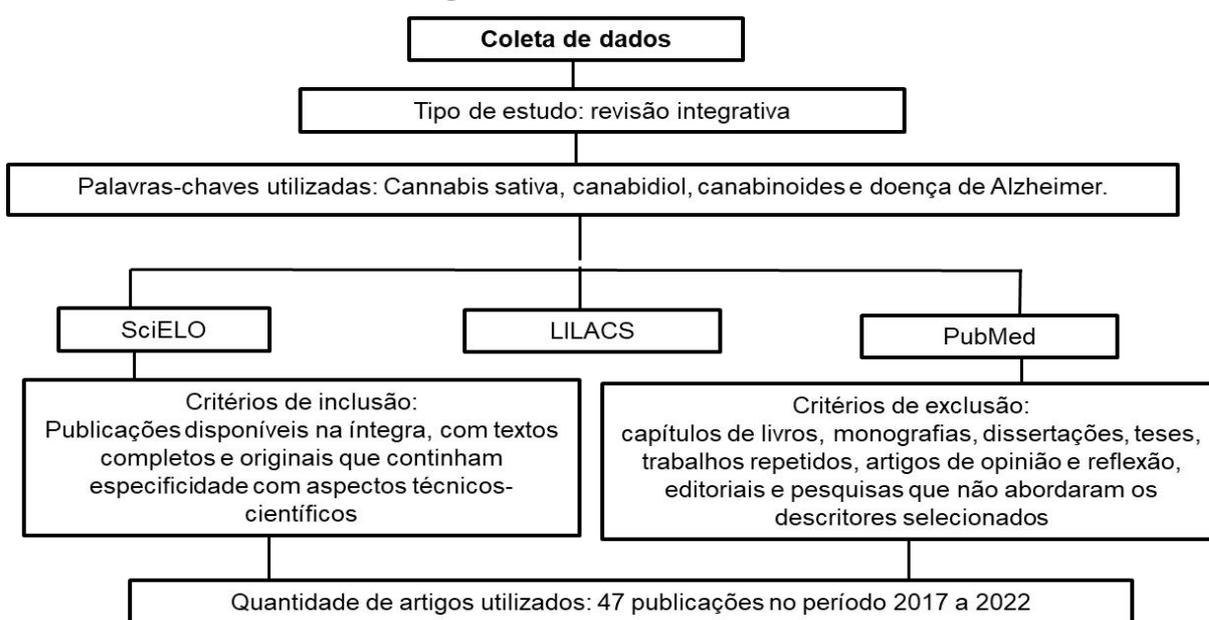
#### 4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Foi realizada uma revisão bibliográfica a partir de artigos publicados em nas bases científicas Literatura Latino-americana e do Caribe em Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Publisher Medline* (PubMed) entre os anos de 2017 a 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol. Para seleção das publicações foram utilizados os descritores em ciências da saúde (DeCS): *Cannabis sativa*, canabidiol, canabinoides e doença de Alzheimer.

Os critérios de inclusão consideraram publicações disponíveis na íntegra, com textos completos e originais que continham especificidade com aspectos técnicos-científicos. Excluíram-se capítulos de livros, monografias, dissertações, teses, trabalhos repetidos, artigos de opinião e reflexão, editoriais e pesquisas que não abordaram os descritores selecionados.

Para construção do trabalho, analisaram-se criteriosamente o conteúdo exposto, área temática apresentada, objetivos descritos e se os públicos alvos estudados nos artigos se enquadravam no perfil do assunto revisado. Os métodos empregados nos artigos selecionados foram utilizados de forma a enriquecer o trabalho. Por se tratar de um estudo de natureza bibliográfica, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade UNIBRA.

**Figura 5 – Coleta de dados**



Fonte: Autores (2022).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A eficácia limitada das terapias atuais contra a doença de Alzheimer (DA) destaca a necessidade de intensificar os esforços de pesquisa dedicados ao desenvolvimento de novos agentes para prevenir ou retardar o processo da doença. Durante os últimos anos, ter como alvo o sistema canabinoide endógeno surgiu como uma abordagem terapêutica potencial para tratar o Alzheimer (WATT; KARL, 2017).

Drożak e colaboradores (2022) resumiram as descobertas sobre o efeito do CBD na DA com foco nos mecanismos moleculares da ação do CBD e nos efeitos terapêuticos que ele exerce. De acordo com os autores, estudos *in vitro* realizados em modelos celulares de DA, mostraram propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do CBD através da supressão de genes pró-inflamatórios e causando uma redução na produção de, entre outros, óxido nítrico. Além disso, o CBD provou diminuir a produção de  $\beta$  amilóide ( $A\beta$ ), reduzir a formação e agregação de fibrilas de tau, proteger contra a neurotoxicidade induzida por microglia e  $A\beta$  e prevenir o déficit induzido por  $A\beta$  na potencialização de longo prazo no hipocampo.

Estudos *in vivo*, realizados principalmente em modelos de camundongos de DA, indicaram que o CBD melhora a memória e o aprendizado espacial, reverte o déficit no reconhecimento social e de objetos, reduz comportamentos semelhantes à ansiedade e melhora o metabolismo da glicose (FERRER et al., 2017; MARTÍN-MORENO et al., 2017; WATT; KARL, 2017).

Bittes et al., (2021) descreveram a experiência de familiares/cuidadores de pessoas portadoras da doença de Alzheimer que estejam fazendo uso do CBD como forma de tratamento por intermédio do Instituto Acalme (Associação Cannabis Luz Medicinal). Os dados coletados detectaram que o uso do CBD na terapia do Alzheimer ainda não é muito esclarecido, tornando o tratamento de difícil acesso em diversos aspectos. De acordo com os autores, o uso do CBD promove melhor qualidade de vida às pessoas acometidas pela doença tornando-a um pouco mais independente, com apetite, e capaz de realizar atividades diárias simples assegurando sua autonomia.

Um estudo conduzido por Ferrer et al., (2017) comparou o efeito da combinação de CBD,  $\Delta 9$ -THC e CBD/ $\Delta 9$ -THC no modelo de camundongo APPxPS1,

na fase sintomática inicial (~ 6 meses). Este estudo descobriu que todos os tratamentos melhoraram os déficits de memória na tarefa de reconhecimento de dois objetos, mas apenas a combinação CBD/ $\Delta$ 9-THC evitou o déficit de aprendizagem visto na tarefa de evitação ativa. A combinação de CBD/ $\Delta$ 9-THC também diminuiu os níveis de A $\beta$ 42 solúvel e mudou a composição da placa, enquanto o CBD e o  $\Delta$ 9-THC individualmente não o fizeram.

Finalmente, astrogliose reduzida, microgliose e moléculas inflamatórias relacionadas foram mais pronunciadas após o tratamento com a combinação CBD/ $\Delta$ 9-THC do que qualquer fitocanabinoide individualmente. Isso sugere que, quando o CBD e o  $\Delta$ 9-THC são combinados, pode haver um efeito somativo ou um de interação entre os compostos, o que potencializa seus efeitos de tipo terapêutico na DA. Neste contexto, deve ser mencionado que, embora todos os tratamentos tenham características de melhoria da cognição na tarefa de reconhecimento de objetos, o  $\Delta$ 9-THC sozinho teve um efeito prejudicial sobre a cognição em camundongos controle, destacando a necessidade de cautela ao considerar o  $\Delta$ 9-THC como terapêutico. No entanto, camundongos de controle tratados com a combinação de CBD/ $\Delta$ 9-THC não mostraram quaisquer déficits cognitivos, sugerindo que o CBD pode ser capaz de antagonizar os efeitos prejudiciais do  $\Delta$ 9-THC (FERRER et al., 2017).

Nesta mesma perspectiva, estudos realizados por Watt e Karl (2017) demonstram a capacidade do CBD de reduzir a gliose reativa e a resposta neuroinflamatória, bem como de promover a neurogênese. Os autores ressaltam que o CBD também reverte e previne o desenvolvimento de déficits cognitivos em modelos de roedores com DA. Curiosamente, as terapias de combinação de CBD e  $\Delta$ 9-THC), o principal ingrediente ativo da Cannabis sativa, mostram que o CBD pode antagonizar os efeitos psicoativos associados ao  $\Delta$ 9-THC e possivelmente mediar maiores benefícios terapêuticos do que qualquer fitocanabinoide sozinho.

Amini e Abdolmaleki (2022) consideraram o efeito do CBD revestido por nano-quitosana na aprendizagem e memória, níveis de receptores CB1 e CB2 e placas amiloides em um Modelo de rato AD. 35 ratos foram divididos aleatoriamente em 5 grupos: controle, modelo de Alzheimer (Alz) que recebeu o peptídeo A $\beta$  (Alz), Alz + nano-quitosana (NP ) Alz + CBD e Alz + NP + CBD. O Alz foi induzido pela injeção do peptídeo A $\beta$ 1-42 na área do hipocampo.

Os resultados da pesquisa de Amini e Abdolmaleki (2022) mostraram que a

indução de Alz aumentou significativamente as placas A $\beta$  e células mortas em relação ao grupo controle e que Alz + NP + CBD diminuíram significativamente a latência de escape, a distância percorrida e aumentou significativamente o tempo de gasto em comparação com o grupo Alz. Os autores concluíram que o CBD revestido por nano-quitosana tem um bom potencial para reduzir as placas A $\beta$ , aumentar os níveis de CB1 e CB2 no cérebro e melhorar o aprendizado e a memória em ratos Alz.

Um estudo conduzido por Shelef et al., (2017) observou a eficácia da administração de um óleo de Cannabis (1,65% de  $\Delta$ 9-THC) no controle dos sintomas psicológicos e comportamentais da demência em 11 pacientes hospitalizados portadores da DA. Foi encontrada significativa melhora nos parâmetros neuropsiquiátricos na quarta semana de tratamento, não foi observada mudança no escore do mini mental.

Martín-Moreno et al., (2017) em seus estudos, investigaram os efeitos do CBD na cognição em um modelo farmacológico de DA. Camundongos de três meses de idade foram injetados intraventricularmente com 2,5  $\mu$ g de  $\beta$ A fibrilar. Eles foram então tratados com 20 mg/kg de CBD usando diariamente i.p. injeções por 1 semana e, em seguida, 3 vezes/semana durante as 2 semanas seguintes. O tratamento com CBD foi capaz de reverter os déficits cognitivos de camundongos tratados com A $\beta$ . Curiosamente, os agonistas CB2 seletivos não preveniram o déficit cognitivo, indicando que o CBD exerce esse efeito terapêutico por meio de outros.

A pesquisa de Vallée et al., (2017) traz uma discussão de quatro em cinco estudos *in vitro* usando CBD realizados em células neuronais PC12. Os resultados mostraram que o CBD ativou o Receptor- $\gamma$  ativado pelo proliferador de peroxissoma (P-PAR $\gamma$ ) através da via Wnt/ $\beta$ -catenina. Como resultado, protegeu as células PC12 da neurotoxicidade  $\beta$ A e do estresse de oxidação, aumentou a sobrevivência celular, reduziu a produção de ROS, reduziu a peroxidação lipídica, inibiu a hiperfosforilação da proteína tau e inibiu a ACh.

Dois estudos *in vivo* usando CBD e  $\Delta$ 9-THC ao mesmo tempo mostraram que o tratamento com CBD +  $\Delta$ 9-THC foi eficaz na memória de camundongos transgênicos A $\beta$ PP/PS1 e o CBD +  $\Delta$ 9-THC foi mais eficaz do que os tratamentos com CBD sozinho ou apenas com THC (ASO et al., 2017). Além disso, o tratamento com CBD + THC reduziu o GluR2/3 de camundongos A $\beta$ PP/PS1 idosos e aumentou o nível de GABA-A R $\alpha$ 1 (ASO; ANDRES-BENITO; FERRER, 2017; VALLÉE et al., 2017).

Hughes e Herron (2019) demonstraram que o CBD atua para proteger a plasticidade sináptica em um modelo *in vitro* da DA. O componente não psicoativo da Cannabis sativa demonstrou proteção contra os efeitos neurotóxicos do peptídeo  $\beta$ A em cultura de células e modelos comportamentais cognitivos de neurodegeneração.

Um estudo recente realizado por Franke et al., (2019) em camundongos Tg4-42 transgênicos expressando  $\beta$ A4-42 humano tratados com  $\Delta$ 9-THC mostrou perda neuronal reduzida quando comparados com os controles. Além disso, um estudo utilizou uma variante N2a de células precursoras de amiloide  $\beta$  (A $\beta$ PP) tratadas com  $\Delta$ 9-THC e concluiu com um efeito neuroprotetor exercido sobre as células, pois o  $\Delta$ 9-THC poderia diminuir significativamente os níveis de  $\beta$ A na célula. Os autores também ressaltam que a resposta é dependente do tempo e que tratamentos repetidos diminuem gradualmente a síntese de  $\beta$ A. No entanto, no estudo, o THC foi administrado apenas duas vezes no período de 48 horas, portanto, pode não ter sido suficiente para estabelecer uma conclusão.

De maneira indireta, diversos trabalhos como os de Ligresti et al., (2017) e Marese et al., (2019) já demonstraram os efeitos neuroprotetores do  $\Delta$ 9-THC, incluindo em modelos pré-clínicos da DA. Esse efeito parece ser diretamente relacionado à uma modulação de células neurais e não neurais. Os mecanismos desta modulação incluem a regulação da transmissão glutamatérgica e da plasticidade sináptica, regulação da resposta imune, liberação de mediadores inflamatórios, alteração do funcionamento do receptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) do glutamato, canais de cálcio e sistemas antioxidantes.

Outro estudo realizado por Cheng et al., (2017) usou modelos de camundongos DA, tratados com CBD durante um período de 7 dias e observou uma redução significativa da expressão da proteína  $\beta$ A e concluiu com observações contrastantes que o CBD não teve efeito sobre o  $\beta$ A40 ou  $\beta$ A42 solúvel e insolúvel no córtex e no hipocampo. Esses argumentos trazem a necessidade de compreender a ação precisa dos canabinoides no cérebro antes do desenvolvimento terapêutico e de localizar um alvo único e preciso para a neurodegeneração. O estudo, no entanto, descreve o CBD como uma droga potencial para terapia preventiva de longo prazo para DA, pois os dados mostraram que o tratamento com CBD teve um impacto positivo na retirada social e déficits de reconhecimento facial na DA.

Diversos estudos como o realizado por Achterberg et al., (2020) trouxeram evidências de ocorrência de dor crônica em pacientes com DA. Herr, Zwakhalen e Swafford (2017) enfatizam que a percepção da dor pode ser negligenciada em pacientes com DA, pois eles podem ser incapazes de expressar sua dor, bem como de buscar atenção tão eficientemente quanto seus pares cognitivamente saudáveis. Notavelmente, a dor é encontrada mais prevalentemente em pacientes com demência grave e sua intensidade também está conectada com a gravidade da demência.

Diante disso, numerosas pesquisas sugeriram efeitos promissores da Cannabis para diminuir a dor e proteínas nocivas do cérebro, bem como restaurar disfunções cognitivas da DA. Além disso, foi amplamente revelado que a sinalização endocanabinoide controla os principais processos patológicos em distúrbios neurodegenerativos, como dobramento incorreto de proteínas, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, excitotoxicidade e neuroinflamação. Portanto, estes estudos trazem evidências do efeito dos compostos canabinoides no tratamento da dor e alterações neuropatológicas relacionadas na DA (ASCENÇÃO et al., 2017; VALLÉE et al., 2017).

Com relação aos principais problemas relacionados ao uso de canabinoides a pesquisa de Ligresti et al., (2017) relatou psicose, disforia e ansiedade apenas com o uso de altas doses de  $\Delta$ 9-THC, de modo que, existem discussões para que o uso de CBD não seja mais considerado doping em competições esportivas. Cabe ressaltar que nenhuma morte direta ou indireta foi atribuída pelo uso recreativo de canabinoides. Não existe consenso sobre a dose de canabinoides a ser utilizadas, sabe-se que a combinação de concentrações de CBD e  $\Delta$ 9-THC tem sido útil em alguns tratamentos, recomenda-se sempre a utilização das menores concentrações de  $\Delta$ 9-THC possíveis.

Estudos fornecem evidências de que o canabidiol e possivelmente as combinações de canabidiol e tetrahydrocannabinol são candidatos válidos para novas terapias do Alzheimer. Os mecanismos moleculares associados à melhoria da doença de Alzheimer por meio do canabidiol são provavelmente multifacetados e, embora o composto possa atuar sobre diferentes alvos moleculares, todos os efeitos benéficos são em certa medida ligados ao seu perfil antioxidante e anti-inflamatório, conforme observado em estudos *in vitro* e *in vivo*.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer evolui gradativamente, comprometendo o cérebro de forma irreversível e seu diagnóstico torna-se difícil, por se confundir com demências vasculares. Sua etiologia ainda não define se é gerada por fatores ambientais ou genéticos. Até então se desconhece tratamentos eficazes para estagnar a doença definitivamente.

A *Cannabis sativa* surge como uma alternativa farmacológica no tratamento de doenças neurodegenerativas, por apresentar efeito desacelerador na degeneração de células neurais em pessoas acometidas pela doença. Investigações adicionais devem abordar o potencial de longo prazo do canabidiol e avaliar os mecanismos envolvidos nos efeitos terapêuticos descritos.

## REFERÊNCIAS

- ACHTERBERG, W., LAUTENBACHER, S., HUSEBO, B., ERDAL, A., & HERR, K. Pain in dementia. **Pain reports**, v. 5, n. 1, 2020.
- AMINI, M., & ABDOLMALEKI, Z. The Effect of Cannabidiol Coated by Nano-Chitosan on Learning and Memory, Hippocampal CB1 and CB2 Levels, and Amyloid Plaques in an Alzheimer's Disease Rat Model. **Neuropsychobiology**, v. 81, n. 3, p. 171-183, 2022.
- ASCENÇÃO, M. D., LUSTOSA, V. R., & SILVA, L. Canabinoides no tratamento da dor crônica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 3, p. 255-263, 2017.
- ASO, E., SÁNCHEZ-PLA, A., VEGAS-LOZANO, E., MALDONADO, R., & FERRER, I. Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in A $\beta$ PP/PS1 mice. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 43, n. 3, p. 977-991, 2017.
- BARBOSA, M. G. A., BARROS, É. F. A., DE LIMA, G. R., DA SILVA, G. F., & DE SOUZA, P. G. V. D. O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e442986073-e442986073, 2020.
- BARRALES-CUREÑO, H. J., LÓPEZ-VALDEZ, L. G., REYES, C., CETINA-ALCALÁ, V. M., VASQUEZ-GARCÍA, I., DIAZ-LIRA, O. F., & HERRERA-CABRERA, B. E. Chemical characteristics, therapeutic uses, and legal aspects of the cannabinoids of Cannabis sativa: a review. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 63, 2020.
- BERNARDO, L. D. Idosos com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática sobre a intervenção da Terapia Ocupacional nas alterações em habilidades de desempenho. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 26, p. 926-942, 2018.
- BELGO, B. L., SOUSA, P. T. L., SILVA, G. A. S. B., GUIMARÃES, V. L., & COSTA MILANI, D. R. Canabidiol e epilepsia-o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 32667-32683, 2021.
- BILLMANN, A., PEZZINI, M. F., & POETA, J. Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo en el desarrollo de la enfermedad de alzheimer: una revisión sistemática. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 12, n. 2, p. 141-153, 2020.
- BITTES, Y. P., RIBEIRO, L. B., ANSELMO, G. S., DANTAS, T. C. L., FERREIRA, M. V. R., NEVES, W. C., ... & SILVA, D. F. Uso dos canabinóides no tratamento de pessoas portadoras de Alzheimer. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 10, p. 887-898, 2021.
- BONINI, S. A., PREMOLI, M., TAMBARO, S., KUMAR, A., MACCARINELLI, G., MEMO, M., & MASTINU, A. Cannabis sativa: A comprehensive

ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315, 2018.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada nº 156**. Dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 01/2015, nº 11/2015, nº 71/2016 e nº 104/2016, para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras na lista completa das DCB da ANVISA. Brasília, 2017.

BRASIL. **Portaria conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Ministério da Saúde. DF: Brasília, 2017.

BRONZUOLI, M. R., FACCHINETTI, R., STEARDO, L., ROMANO, A., STECCA, C., PASSARELLA, S.,... & SCUDERI, C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Journal of inflammation research**, v. 9, p. 199, 2017.

CARVALHO, C. R., FRANCO, P. L. C., EIDT, I., HOELLER, A. A., & WALZ, R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

CASSANO, T., VILLANI, R., PACE, L., CARBONE, A., BUKKE, V. N., ORKISZ, S., ... & SERVIDDIO, G. From Cannabis sativa to cannabidiol: Promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 124, 2020.

CHENG, D., SPIRO, A. S., JENNER, A. M., GARNER, B., & KARL, T. Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 42, n. 4, p. 1383-1396, 2017.

DROŽAK, P., SKROBAS, U., & DROŽAK, M. Cannabidiol in the treatment and prevention of Alzheimer's disease—a comprehensive overview of *in vitro* and *in vivo* studies. **Journal of Education, Health and Sport**, v. 12, n. 9, p. 834-845, 2022.

FAGUNDES, A., LIMA, J. L., ANDRADE, G. B., YASIN, J. C. M., GUTIERRES, E. D., & PELZER, M. T. Public policies for the older carriers of Alzheimer's evil/Políticas públicas para os idosos portadores do mal de Alzheimer. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, v. 11, n. 1, p. 237-240, 2019.

FALCO, A. D., CUKIERMAN, D. S., HAUSER-DAVIS, R. A., & REY, N. A. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2017.

FRANKE, T. N., IRWIN, C., BEINDORFF, N., BOUTER, Y., & BOUTER, C. Effects of tetrahydrocannabinol treatment on brain metabolism and neuron loss in a mouse model of sporadic Alzheimer's disease. **Nuklearmedizin-NuclearMedicine**, v. 58, n. 02, p. P94, 2019.

FRONZA, J. L., & PILLATT, A. P. Tratamentos psicológicos para idosos com doença de alzheimer: uma revisão narrativa. **Psic., Saúde & Doenças, Lisboa**, v. 19, n. 3, p. 764-775, 2018.

GALLELLI, C. A., CALCAGNINI, S., ROMANO, A., KOCZWARA, J. B., DE CEGLIA, M., DANTE, D., ... & GAETANI, S. Modulation of the oxidative stress and lipid peroxidation by endocannabinoids and their lipid analogues. **Antioxidants**, v. 7, n. 7, p. 93, 2018.

HAO, E., MUKHOPADHYAY, P., CAO, Z., ERDÉLYI, K., HOLOVAC, E., LIAUDET, L., ... & PACHER, P. Cannabidiol protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating mitochondrial function and biogenesis. **Molecular medicine**, v. 21, n. 1, p. 38-45, 2017.

HERR, K., ZWAKHALEN, S., & SWAFFORD, K. Observation of pain in dementia. **Current Alzheimer Research**, v. 14, n. 5, p. 486-500, 2017.

HILDERBRAND, R. L. Hemp & cannabidiol: What is a medicine?. **Missouri medicine**, v. 115, n. 4, p. 306, 2018.

HUGHES, B., & HERRON, C. E. Cannabidiol reverses deficits in hippocampal LTP in a model of Alzheimer's disease. **Neurochemical Research**, v. 44, n. 3, p. 703-713, 2019.

JARVIS, S., RASSMUSSEN, S., & WINTERS, B. Role of the endocannabinoid system and medical cannabis. **The Journal for Nurse Practitioners**, v. 13, n. 8, p. 525-531, 2017.

LIGRESTI, A., DE PETROCELLIS, L., & DI MARZO, V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. **Physiological reviews**, 2017.

LÓPEZ-CAMACHO, P. Y., GUZMÁN-HERNÁNDEZ, R. N. H., GONZÁLEZ, V. H. H., MUÑOZ, J. E. D., GARCÍA-SIERRA, F., & BASURTO-ISLAS, G. Research and therapeutics in Alzheimers disease based on amyloid beta and tau. **Archivos de Neurociencias**, v. 22, n. 2, p. 72-88, 2018.

MARTÍN-MORENO, A. M., REIGADA, D., RAMÍREZ, B. G., MECHOULAM, R., INNAMORATO, N., CUADRADO, A., & DE CEBALLOS, M. L. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation *in vitro* and *in vivo*: relevance to Alzheimer's disease. **Molecular pharmacology**, v. 79, n. 6, p. 964-973, 2017.

MATOS, R. L., SPINOLA, L. A., BARBOZA, L. L., GARCIA, D. R., FRANÇA, T. C., & AFFONSO, R. S. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

NAIM-FEIL, E., PEMBLETON, L. W., SPOONER, L. E., MALTHOUSE, A. L., MINER, A., QUINN, M., ... & COGAN, N. O. The characterization of key physiological traits of medicinal cannabis (*Cannabis sativa* L.) as a tool for precision breeding. **BMC Plant Biology**, v. 21, n. 1, p. 1-15, 2021.

PELLATI, F., BORGONETTI, V., BRIGHENTI, V., BIAGI, M., BENVENUTI, S., & CORSI, L. Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

PITANGA, T. N., ALVIM, L. D. M., SANTOS, H. G. S. M. D., & KAUARK, K. B. O uso dos fármacos na qualidade de vida dos idosos com a doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. **SEMOC-Semana de Mobilização Científica-Alteridade, Direitos Fundamentais e Educação**, 2019.

RAYANNE, P., VERAS, L., & DE RODRIGUES LEITÃO, J. M. S. Atenção farmacêutica na Doença de Alzheimer. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e385101321247-e385101321247, 2021.

REMOR, K. V. T., FRAGA, A. C., MAZZUCCHETTI, L., BLATT, C. R., & SAKAE, T. M. Doença de Alzheimer: tratamento farmacológico e desempenho cognitivo. **RELATOS DE CASOS**, v. 64, n. 2, p. 207-212, 2020.

ROJAS-JARA, C., POLANCO-CARRASCO, R., CISTERNA, A., HERNÁNDEZ, V., MIRANDA, F., MORENO, A., & ALARCÓN, L. Uso medicinal de cannabis: una revisión de la evidencia. **Terapia psicológica**, v. 37, n. 2, p. 166-180, 2019.

ROSA, H. C. M., ELIAS, C., DE OLIVEIRA, A. R., & WISNIEWSKI, M. Maconha: história e reflexão diante das problemáticas atuais. **Anais da Jornada Científica dos Campos Gerais**, v. 15, 2017.

SANTOS, G. A. A., GOMES, D. G. S., SANTOS, F. H. M., SILVA, L. G., & PARDI, P. C. Atenção farmacêutica em pacientes com doença de Alzheimer. **Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas**. v. 1, n. 1, p. 69-83, 2020

SANTOS, V. R. T., DE AQUINO SANTOS, R., DE MELO GUEDES, J. P., & DE ANDRADE, M. C. O uso da cannabis no tratamento da Alzheimer. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e28711729889-e28711729889, 2022.

SHANNON, S., LEWIS, N., LEE, H., & HUGHES, S. Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series. **The Permanente Journal**, v. 23, 2019.

SHELEF, A., BARAK, Y., BERGER, U., PALEACU, D., TADGER, S., PLOPSKY, I., & BARUCH, Y. Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptoms of dementia: an-open label, add-on, pilot study. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 51, n. 1, p. 15-19, 2017.

SILVA, A. S., GOMES, J., PALHANO, M. B., & ARANTES, A. C. Y. A maconha nas perspectivas contemporâneas: benefícios e malefícios: Imagem: StockPhotos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 9, n. 2, p. 786-795, 2018.

SOUZA, A. A. F., SILVA, A., SILVA, T. F., & OLIVEIRA, C. R. Cannabis sativa: uso de fitocannabinóides para o tratamento da dor crônica. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 1, n. 2, p. 1-12, 2019.

VALLÉE, A., LECARPENTIER, Y., GUILLEVIN, R., & VALLÉE, J. N. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and PPAR $\gamma$  on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Acta biochimica et biophysica Sinica**, v. 49, n. 10, p. 853-866, 2017.

WATT, G., & KARL, T. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 20, 2017.