



**Natália Werner**

**TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO**  
**RELATO DE CASO: USO MEDICINAL DA CANNABIS NA DOENÇA**  
**DE ALZHEIMER – UMA ABORDAGEM PALIATIVA**

Santa Maria, RS

2021

**Natália Werner**

**RELATO DE CASO: USO MEDICINAL DA CANNABIS NA DOENÇA DE  
AZHEIMER – UMA ABORDAGEM PALIATIVA**

Trabalho final de graduação (TFG)  
apresentado ao Curso de Medicina, Área de  
Ciências da Saúde, da Universidade  
Franciscana – UFN, como requisito para  
conclusão de curso.

Orientadora: Kelly Carvalho Silveira Gonçalves

Santa Maria, RS

2021

## RESUMO

### RELATO DE CASO: USO MEDICINAL DA CANNABIS NA DOENÇA DE ALZHEIMER – UMA ABORDAGEM PALIATIVA

AUTORA: Natália Werner

ORIENTADORA: Kelly Carvalho Silveira Gonçalves

Cuidados Paliativos é uma abordagem focada em promover qualidade de vida de pacientes e familiares diante de doenças que ameaçam a continuidade da vida, realizando prevenção e alívio do sofrimento, através da identificação precoce, avaliação e tratamento rigoroso dos sintomas desconfortáveis. Qualquer pessoa que tenha o diagnóstico de alguma doença evolutiva e com alto potencial de sofrimento pode se beneficiar com os Cuidados Paliativos. A Doença de Alzheimer é a forma de demência mais comum entre idosos e tem aumentado de forma gradual com o envelhecimento da população. O uso medicinal da Cannabis através do óleo rico em Canabidiol pode ser uma alternativa terapêutica para essa patologia, pois pode favorecer o prognóstico do paciente causando o mínimo de efeitos colaterais possíveis, auxiliando principalmente os pacientes que se encontram na fase mais tardia da doença, já que parece atuar em sintomas como agitação, insônia, ansiedade, agressividade e depressão. Este trabalho relata o caso de uma paciente feminina de 90 anos, diagnosticada com Doença de Alzheimer há 5 anos, apresentando-se no momento em um estágio avançado da doença, com declínio funcional e psicomotor significativo. Iniciou-se os Cuidados Paliativos e visando o alívio dos sintomas da paciente, foi introduzido o uso do óleo medicinal de Cannabis Full Spectrum. Após, notou-se uma importante melhora nos sintomas de agressividade, agitação psicomotora, insônia e anorexia.

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

## ABSTRACT

### **CASE REPORT: MEDICINAL USE OF CANNABIS IN ALZHEIMER'S DISEASE – A PALLIATIVE APPROACH**

AUTHOR: Natália Werner

ADVISOR: Kelly Carvalho Silveira Gonçalves

Palliative Care is an approach focused on promoting quality of life for patients and their families in the face of illnesses that threaten the continuity of life, preventing and alleviating suffering, through early identification, evaluation and rigorous treatment of uncomfortable symptoms. Anyone who has a diagnosis of an evolutionary disease with a high potential for suffering can benefit from Palliative Care. Alzheimer's Disease is the most common form of dementia among the elderly and has gradually increased with the aging of the population. The medicinal use of Cannabis through the oil rich in Cannabidiol can be a therapeutic alternative for this pathology as it can favor the patient's prognosis causing the least possible side effects, mainly helping patients who are in the later stage of the disease, as it seems to act on symptoms such as agitation, insomnia, anxiety, aggression and depression. This paper reports the case of an 90-year-old female patient diagnosed with Alzheimer's Disease 5 years ago, presently at an advanced stage of the disease, with significant functional and psychomotor decline. Palliative Care was started and aiming at the relief of the patient's symptoms, the use of the medicinal oil of Cannabis Full Spectrum was introduced. Afterwards, there was an important improvement in the symptoms of aggression, psychomotor agitation, insomnia and anorexia.

**Keywords: Medical Marijuana. Cannabis. Cannabinoids. Cannabis sativa. Alzheimer Disease.**

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	6
2.	DESCRIÇÃO DO CASO .....	7
3.	DISCUSSÃO .....	8
3.1.	Cuidados Paliativos.....	8
3.2.	Doença de Alzheimer .....	9
3.3.	Uso Medicinal da Cannabis .....	12
3.4.	Uso Medicinal da Cannabis na Doença de Alzheimer no final de vida .....	16
4.	CONCLUSÃO .....	18
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	20

## 1. INTRODUÇÃO

Os Cuidados Paliativos são uma abordagem voltada para o ser humano em sua integralidade, visando melhoria da qualidade de vida de pacientes e familiares frente a uma doença ameaçadora da vida. O controle de sintomas é um objetivo fundamental da assistência e ocorre através da prevenção e do alívio do sofrimento, com identificação precoce e impecável avaliação e tratamento da dor e outros problemas, físicos, psicossociais e espirituais. Qualquer pessoa que tenha o diagnóstico de alguma doença evolutiva e com alto potencial de sofrimento pode se beneficiar com os Cuidados Paliativos.

A doença de Alzheimer (DA) é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em deficiência progressiva e incapacitação. À medida que a expectativa de vida torna-se mais elevada, tem-se observado um aumento da prevalência da DA. Do ponto de vista neuropatológico, observa-se no cérebro de indivíduos com DA atrofia cortical difusa, presença de grande número de placas senis e novos neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal. Verifica-se ainda um acúmulo da Proteína  $\beta$ -amilóide nas placas senis e da Microtubulina Tau nos novos neurofibrilares.

Com a progressão da doença, os pacientes apresentam afasia, apraxia, agnosia, perda da memória (predominantemente a recente), perda significativa da linguagem, da capacidade de desempenhar tarefas e de nomear pessoas e objetos. Alterações psíquicas e comportamentais como psicose, alterações do humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade são comuns principalmente na fase final da doença.

Sendo essa uma patologia prevalente, é importante buscar alternativas no tratamento que possam favorecer o prognóstico do paciente causando o mínimo de efeitos colaterais possíveis e por isso, o uso medicinal da Cannabis, por meio do canabidiol e devido suas propriedades neuroprotetoras, antiinflamatórias e antioxidantes poderia beneficiar aos pacientes acometidos por esta patologia, principalmente os que se encontram na fase mais tardia da doença, pois parece suavizar sintomas como agitação, insônia, ansiedade, agressividade e depressão.

Entretanto, ainda não há uma legislação completamente favorável ao cultivo da Cannabis em território brasileiro, o que torna essa possibilidade terapêutica mais difícil. Em vista disso, a importância das pesquisas científicas nesse ramo deve ser ressaltada para que a população tenha um acesso facilitado a essas terapias, permitindo que seus

benefícios sejam usufruídos. (H KALANT, 2001; MÚÑOZ, 2015; UTOMO ET AL, 2017 ALZHEIMER'S ASSOZIATION, 2020)

## 2. DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente feminina, 90 anos, católica, aposentada como professora de magistério há 44 anos. Casada e mãe de 3 filhos. Recebeu o diagnóstico de Doença de Alzheimer em 2014, nesse momento não apresentava nenhuma outra patologia. Familiares relatam que a paciente sempre foi introvertida e dependente afetiva do marido. Praticava exercícios físicos com frequência, costurava e gostava de assistir televisão, realizando poucas atividades domésticas. Quando os filhos saíram de casa, ficou mais solitária e tinha convivência somente com a funcionária de sua casa e com o seu marido. Após uma cirurgia para correção de catarata, em 2005, perdeu a visão do olho esquerdo o que a tornou ainda mais dependente do marido para realizar atividades diárias. Em 2014, houve um arrombamento em sua residência e a partir desse ano iniciaram alguns sintomas como: confusão espacial, irritabilidade mais acentuada, comportamento antissocial, parou de fazer exercícios físicos e as atividades que costumava realizar. Em seguida, apareceram sintomas de perda de memória recente, comportamentos e vocabulário repetitivos, episódio no qual a paciente recebeu o diagnóstico de Doença de Alzheimer após avaliação clínica do neurologista assistente. Em 2014 iniciou Memantina 10mg de 12/12 h, Donepezila 10 mg ao dia, Quetiapina 50 mg a noite .

Segundo descrição dos familiares, após o ano de 2014 o quadro clínico da paciente piorou progressivamente. Relatou-se que, no primeiro momento, a paciente tornou-se dependente nas atividades instrumentais e com o passar do tempo, tornou-se também dependente nas atividades básicas diárias, inclusive deambulando com ajuda, e apresentando uma Escala de Performance Paliativa (PPS) 60.

Em julho de 2020, a paciente apresentou um declínio agudo do seu status funcional, quando avaliada clinicamente na época com Glasgow 4 (abertura ocular à pressão, resposta verbal ausente, resposta pupilar completa). O exame laboratorial demonstrava hiponatremia, anemia grave, desvio à esquerda e aumento de segmentados no leucograma, ureia e creatinina elevadas, aumento de cloretos e magnésio, além de PCR e D- dímeros elevados. Em vista disso necessitou de internação por 10 dias, nos quais se manteve com o mesmo quadro clínico descrito anteriormente, porém com melhora progressiva dos exames laboratoriais. Foi diagnosticada com diabetes mellitus tipo 2,

hipertensão arterial sistêmica, permanecendo acamada, afásica e dependente para todas as atividades básicas mesmo após a alta hospitalar.

Após o retorno domiciliar, a paciente avaliada por uma médica especialista em Cuidados Paliativos que suspendeu o tratamento medicamentoso usado até então para a Doença de Alzheimer, e manteve o uso de Quetiapina com a dose de 25 mg à noite, neste momento, enquadrava-se na escala PPS 30. Três meses após a alta, a paciente internação voltou a emitir sons e por vezes frases sem sentido. Porém, permanecia com as queixas de agressividade, agitação psicomotora, anorexia e insônia. No primeiro momento tentou-se aumentar a dose da Quetiapina, o que mantinha a paciente sonolenta ou dormindo o dia todo. Então, a dose anterior do antipsicótico em questão foi retomada e em dezembro de 2020, foi iniciado o uso do óleo medicinal de Cannabis Full Spectrum na posologia de 02 gotas de 12/12 h (100 mg/mL), com aumento progressivo da dose até chegar em 15 gotas de 8/8h (200mg/mL). Após o uso contínuo do óleo a paciente apresentou boa aceitação da ingestão de alimentação por via oral, sono noturno adequado e raros períodos de agitação.

### **3. DISCUSSÃO**

#### **3.1. Cuidados Paliativos**

Em 1986, Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu Cuidados Paliativos como uma abordagem que promove qualidade de vida de pacientes e seus familiares diante de doenças que ameaçam a continuidade da vida, realizando prevenção e alívio do sofrimento, através da identificação precoce, avaliação e tratamento impecável da dor e outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual, esta definição foi revisada em 2002 e é a versão aceita internacionalmente. (DAVIES; HIGGINSON, 2004)

Assim sendo, os cuidados paliativos visam controlar sintomas desconfortáveis, afirmar a vida e encarar o morrer como um processo natural, sem apressar e nem adiar a morte. Essa prática utiliza de uma equipe multidisciplinar com objetivo de integrar os aspectos físicos, sociais, psicológicos e espirituais do paciente, incentivando a autonomia do paciente até o fim, além de ajudar a família a lidar com a doença e com o luto. Cuidados Paliativos são aplicáveis desde a fase inicial das doenças crônicas e vêm com o intuito de proteger o paciente da dor e sofrimento, tornando-o menos vulnerável. (HERMESA LAMARCA, 2013; DAVIES; HIGGINSON, 2004).

Nessa perspectiva, a paciente em questão (com Doença de Alzheimer, uma doença crônica e degenerativa, em estágio avançado, acamada e dependente de ajuda de terceiros para

atividades básicas de vida diária) necessita de uma abordagem paliativa visando melhora de qualidade de vida e alívio de sofrimento.

Para tanto, há de falar-se sobre o uso terapêutico do canabidiol, substância não psicoativa derivada da *Cannabis sativa*, como aliado do tratamento paliativo, através de suas elevadas propriedades terapêuticas, principalmente no controle dos sintomas, prescrito de forma individualizada, visando qualidade de vida. (DADALTO, Luciana; 2017)

### **3.2. Doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer (DA) é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. É a causa mais comum de demência e uma das principais fontes de morbidade e mortalidade na população, afetando principalmente pessoas acima dos 60 anos. Acomete quase 50 milhões de pessoas em todo o mundo e estima-se que a prevalência da doença aumentará exponencialmente até 2050, devido ao envelhecimento da população. (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2020), (WISNIEWSKI E GONI, 2014).

A fisiopatologia da Doença de Alzheimer é caracterizada, histopatologicamente, pela morte neuronal e maciça perda sináptica nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas (hipocampo, córtex cerebral, córtex entorrinal e o estriado ventral). No parênquima cerebral, há presença de depósitos fibrilares amiloidais nas paredes dos vasos sanguíneos em conjunto a uma variedade de placas senis, filamentos anormais hiperfosforilados de Proteína Tau, o que resulta em formação de novos neurofibrilares (NFT), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação. (PHYSIOL REV. 2001; ASO ET AL., 2014).

Devido aos marcadores neuropatológicos já citados, é importante ressaltar que há duas hipóteses propostas para explicar sobre a etiologia da DA. A hipótese da cascata amiloidal defende que a neurodegeneração inicia-se com a clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP), mediada pelos complexos  $\gamma$ - e  $\beta$ -secretase, dando origem à produção, agregação e deposição de peptídeos  $\beta$ -amilóides ( $A\beta$ ) e placas senis. Já a hipótese colinérgica diz que a disfunção do sistema colinérgico produz uma deficiência de memória. (HARDY J, SELKOE DJ, 2002; BARTUS RT, 1999; AULD DS, KORNECOOK TJ, BASTIANETTO S, QUIRION R, 2002)

A neuroinflamação e o estresse oxidativo e também são encontrados com intensidade na DA, o que afeta praticamente todas as funções cerebrais a partir da morte neuronal e a perda de tecido encefálico, que com o passar do tempo encolhe drasticamente a massa cerebral. (WISNIEWSKI E GONI, 2014).

A tabela a seguir discorre sobre as hipóteses etiológicas da DA, elencando os mecanismos molecular e secundário, bem como os efeitos clínicos finais de cada uma delas.

**Tabela 2: hipóteses para a neurodegeneração presente na Doença de Alzheimer**

Hipótese	Mecanismo molecular	Mecanismo secundário	Efeito final
Hipótese da cascata amiloide	Clivagem proteolítica anormal da APP Produção, agregação e deposição de placas senis extracelulares Formação de novos neurofibrilares intracelulares	Produção de radicais livres, ativação da glia e inflamação	Morte celular
Hipótese colinérgica	Redução da atividade da colina acetiltransferase Redução da atividade da acetilcolinesterase	Redução dos níveis de acetilcolina Redução na transmissão colinérgica	Prejuízo cognitivo

APP = proteína precursora amiloide.

**Fonte: Rev Psiquiatr RS, 2008.**

O diagnóstico da DA é clínico, realizado após exame neurológico completo com exclusão de outras formas de demência, pois ainda não existem exames laboratoriais disponíveis para o diagnóstico positivo de DA. (KAMBOH, 2004)

Duas apresentações diferentes da patologia foram identificadas de acordo com o tempo de início dos sintomas: a DA familiar, caracterizada por um início precoce e que acomete menos de 5% dos casos e a DA esporádica, que possui um início tardio, é mais frequente, mas ainda menos compreendida. A DA familiar também é conhecida pelo seu caráter genético, já que resulta de mutações nos genes da presenilina 1 e 2 ou no gene da proteína precursora amiloide (APP) que codificam os complexos  $\gamma$ - e  $\beta$ -secretase, responsáveis pela clivagem da APP. Já a DA esporádica, ainda não possui etiologia definida, todavia, pesquisas sugerem que ela pode ter influência de uma interação entre fatores ambientais e genes suscetíveis como o APOE. (KAMBOH, 2004).

A forma genética, mesmo apresentando causas diferentes da DA esporádica, apresenta uma progressão similar, com a formação de uma cascata neurodegenerativa a partir do acúmulo de peptídeo A $\beta$  formando as placas senis e da Proteína Tau hiperfosforilada gerando os emaranhados neurofibrilares, sendo assim, fonte de dados para estudo dos mecanismos implícitos da doença. (CHAPMAN ET AL., 2001).

Os sintomas da doença de Alzheimer podem se apresentar de maneiras diferentes entre os portadores dessa patologia. O sintoma inicial mais comum é a dificuldade de lembrar e reter novas informações, com déficits pequenos na memória de curto prazo, comunicação, aprendizado e orientação espacial, que evolui de maneira gradual. No período moderado da doença, os sintomas afetam a vida cotidiana e o paciente apresenta dificuldade em realizar tarefas habituais como: se vestir, comer e manter o controle emocional. (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015; WATT AND KARL, 2017).

Em estágios mais avançados, há uma interrupção plena da capacidade cognitiva, com graves comprometimentos no reconhecimento facial e entendimento da fala, fazendo com que o acompanhamento em período integral ao paciente se torne necessário. Os sintomas neuropsiquiátricos como: disforia, agitação, apatia, irritabilidade, comportamento motor aberrante, delírios, alucinações, desinibição, depressão e distúrbios de sono são frequentes e tendem a aumentar com a progressão da doença. Sendo assim, é possível considerar que a paciente deste relato de caso se enquadra em um estágio avançado da doença já que apresenta apatia, irritabilidade, agitação psicomotora. (VITAL, HERNANDEZ, GOBBI, COSTA, & STELLA, 2010).

Existem tratamentos disponíveis para a DA, esses não interrompem ou reverterem a progressão da doença, apenas proporcionam alívio em curto prazo para os sintomas já citados. O tratamento realizado atualmente é com base na administração de Inibidores da Enzima Acetilcolinesterase (AChE), cujos exemplos são: Rivastigmina, Donepezil, Tacrina e Galantamina e um Antagonista do Receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), que é a Memantina, estes medicamentos já demonstraram um bom controle sintomático, além de retardar a progressão da doença em paciente com DA leve a moderada. Também são associados aos tratamentos antipsicóticos e ansiolíticos para aliviar a agitação, ansiedade e alucinações. No caso do relato, a paciente fazia uso de Donepezil, Memantina e Quetiapina, como já fora citado. (MANGIALASCHE ET AL., 2010; KIHARA T, SAWADA H, NAKAMIZO T, KANKI R, YAMASHITA H, MAELICKE A, ET AL, 2004)

Entretanto, todos esses medicamentos apresentam efeitos adversos potentes. Os Inibidores da Acetilcolinesterase podem causar vários efeitos colinérgicos, além de náuseas, vômitos, diarreia e perda de peso. Já a Memantina, pode causar tonturas, alucinações e fadiga. (KADUSZKIEWICZ ET AL., 2005; HERRMANN ET AL., 2011; GROSSBERG GT, 2003)

É improvável que qualquer medicamento que atue em uma única via ou alvo atenua a cascata etiológica complexa que leva à DA. Por isso, uma abordagem multifuncional de medicamentos que consigam atuar em diferentes níveis da patologia simultaneamente pode fornecer benefícios maiores e mais abrangentes do que as abordagens terapêuticas atuais. (VAN DER SCHYF E GELDENHUYS, 2011).

### **3.3. Uso Medicinal da Cannabis**

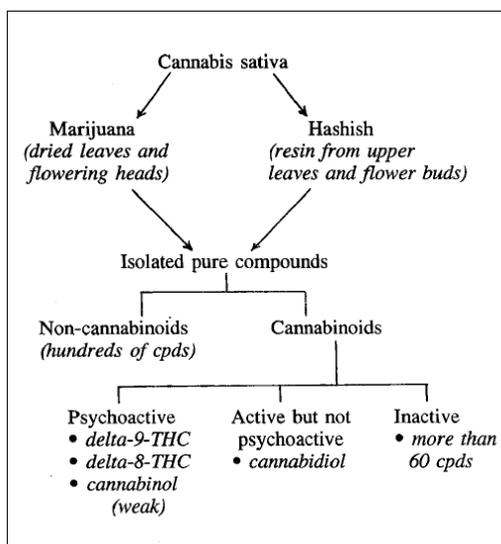
A Cannabis é uma planta conhecida desde a antiguidade e cresce em quase todas as partes do mundo. As ações farmacológicas dessa planta são influenciadas por fatores geográficos e climáticos e os conhecimentos dessas ações parecem ter surgido na região do Himalaia e da Ásia central e se espalhado gradualmente para outros continentes. (H KALANT, 2001)

Sabe-se que a Cannabis é composta por Tetrahydrocannabinol (THC), o principal componente psicoativo da planta, e por canabinoides (CBD), porção com alto significado farmacológico, a qual será abordada neste artigo. Historicamente, por ter uma alta lipossolubilidade, a planta era fervida em uma mistura de água e manteiga, e assim os materiais psicoativos se concentravam na manteiga, sendo a água usada como fim medicamentoso, entretanto ninguém sabia efetivamente a validade química dessa experiência. Com o passar das décadas, inúmeros estudiosos se dedicaram ao estudo da planta com o objetivo de descobrir maneiras de isolar os compostos químicos para que o uso medicinal da Cannabis pudesse ser verificado. Foi somente a partir de 1930 que Todd et al no Reino Unido e Adams et al nos Estados Unidos conseguiram isolar o canabidiol puro e vários THCs, e mostraram que os últimos estavam respondendo para os efeitos psicoativos. (H KALANT, 2001)

Quimicamente, há mais de 500 substâncias ativas na Cannabis, dentre elas mais de 100 canabinóides. Desses numerosos compostos químicos isolados, apenas três têm efeitos psicoativos: delta-9-tetra-hidrocanabinol (delta-9-THC), delta-8-tetra-hidrocanabinol (delta-8-THC), e, muito fracamente, o canabinol (CBN). Um quarto canabinoide natural, o canabidiol (CBD), tem outros tipos de atividade farmacológica, mas não é psicoativo, ou seja, não possui efeitos alucinógenos, não causa dependência química e parece possuir efeito benéfico no tratamento de diversas patologias. (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008)

A figura a seguir demonstra as relações entre os produtos brutos da Cannabis e os canabinoides puros, os quais são extraídos através de processos químicos com diversas finalidades.

**Figura 1. Relações entre produtos de cannabis brutos e canabinoides puros da Cannabis.**



**Fonte: H KALANT, 2001**

Além disso, é importante salientarmos que a pesquisa, testes clínicos e desenvolvimentos de medicações com a Cannabis vêm, ao longo dos anos, sofrendo com muitas questões culturais, conflitantes e legais, as quais atrapalham o desenvolvimento científico. Essas restrições se devem à utilização de substâncias entorpecentes de modo ilegal pelas pessoas, uso que acontece por razões variadas, como: recreativo, questões religiosas e até mesmo medicinais. (CARLINI, 2006)

Devido ao consumo de vários narcóticos tornar-se abusivo por algumas pessoas, medidas para a proibição de certas substâncias psicoativas, têm sido adotadas desde o século XIX, essas são baseadas em questões de saúde pública, com a intenção de preservar a integridade coletiva, na tentativa de evitar que as pessoas coloquem em risco a sua vida. Essa proibição acabou impedindo o cultivo, produção, exploração e uso geral da Cannabis, e teve base nos movimentos de Lei e de Ordem, que iniciou nos Estados Unidos da América e foi politicamente sendo difundida para outros países. (CARLINI, 2006)

Atualmente, decorrente de diversas descobertas e evidências científicas de possibilidades terapêuticas em inúmeras patologias, o uso medicinal da Cannabis acontece em países da Europa e nos Estados Unidos. Entretanto, no Brasil, essa modalidade de tratamentos ainda enfrenta muitas dificuldades. Hoje, a importação da matéria-prima é

permitida pela ANVISA, porém, como o cultivo não é regulamentado em território nacional, o tratamento gera um alto custo financeiro para o paciente domiciliado no Brasil, restringindo significativamente o uso da medicação. (FERNANDES, 2019)

O ponto inicial para a liberação no Brasil foi para crianças epiléticas. O documentário *Illegal*, um curta-metragem, que estreou em março de 2014, demonstrou a luta pela legalização da maconha medicinal através da história de uma mãe de uma menina de 5 anos diagnosticada com uma síndrome que desencadeava até 80 convulsões por semana desde o seu nascimento e que o único remédio que ajudou a acabar com as crises foi o canabidiol (CBD).

Dando seguimento ao contexto histórico, na década de 90, Mechoulam et al, Israel, Claussen e Korte conseguiram realizar a síntese completa dos compostos puros, estabelecer suas estruturas moleculares e iniciar o estudo de suas relações. Assim, foi possível sintetizar novos derivados e análogos canabinóides que não existem na natureza. Com isso, foram identificados locais de ligação específicos no cérebro, os chamados receptores de canabinóides. Como os próprios canabinóides não existem no cérebro, a existência dos receptores implica que algum outro material endógeno do cérebro normalmente se ligue a eles, formando assim um sistema endocanabinoide. (H KALANT, 2001).

O sistema endocanabinoide é formado pelos endocanabinóides, pelas enzimas metabolizadoras, pelos receptores de canabinóides e pelo transportador de membranas. Existem dois receptores canabinóides endógenos identificados, até o momento. Ambos receptores acoplados à Proteína G que possuem sete domínios transmembranares. Os receptores CB1 são localizados predominantemente no sistema nervoso central (em várias partes do cérebro, como: córtex cerebral, cerebelo, gânglios da base, sistema límbico, hipotálamo, hipocampo), já os receptores CB2 são predominantemente periféricos, expressos principalmente pelas células do sistema imunológico, medula óssea, pulmão, pâncreas e músculo liso. No decorrer das pesquisas, observou-se que receptores CB1 também podem ser encontrados em muitos órgãos e tecidos periféricos, tais como: baço, suprarrenais, gânglios simpáticos, pele, coração, vasos sanguíneos, trato urogenital e trato gastrointestinal. (MUÑOZ, 2015; UTOMO et al., 2017)

Como esses receptores estão ligados à Proteína G, atuam inibindo a atividade da adenilciclase, impedindo a ativação de vários canais de íons cálcio na membrana celular, enquanto aumentam o influxo de íons potássio. (HOWLETT AC, 1995; ADAMS IB, MARTIN BR, 1996) Assim, os resultados funcionais variam em diferentes tipos de

neurônios, produzindo uma gama de efeitos fisiológicos, os quais afetam desde pressão sanguínea até resposta à dor, memória, apetite e consciência. Os neurônios inibitórios são ativados, com aumento da liberação de GABA enquanto nos neurônios motores, a excitabilidade celular e a liberação de neurotransmissores são diminuídas. O isolamento dos diferentes tipos de receptores tornou possível o desenvolvimento de compostos totalmente sintéticos com alta afinidade seletiva para um ou outro tipo, alguns atuando como agonistas e outros como antagonistas. (PERTWEE RG, 1987)

As funções do sistema endocanabinoide podem ser explicadas em três grandes grupos. A primeira refere-se a um papel de recuperação do estresse causando uma retroalimentação negativa na qual a sinalização endocanabinoide é ativada pelo estresse e funciona para devolver sistemas endócrinos, nervosos e comportamentais ao equilíbrio homeostático, sendo capaz de modular e afetar a inflamação e a sensação de dor. (KILCHER et al., 2017; MÜCKE et al., 2018)

A segunda controla o balanço energético por meio da regulação da ingestão, armazenamento e utilização de alimentos. E a terceira compreende a regulação imune; a sinalização endocanabinoide é ativada por lesão tecidual e modula a resposta imune e inflamatória. (MÜCKE et al., 2018; GROTENHERMEN; MÜLLER-VAHL, 2012)

Os produtos canabinoides podem ser administrados por uma variedade de vias. Devido à sua alta lipossolubilidade já citada anteriormente, a administração tópica acaba sendo possível em locais como mucosa oral, nasal, ocular e retal através de veículos compatíveis com esses locais. Também, a administração é possível por via de adesivo percutâneo, porém com absorção muito lenta e sem utilidade clínica comprovada. Assim, o uso por via oral, acaba sendo o mais simples e o mais optado, pois não há perda de atividade farmacológica, mesmo com um metabolismo de primeira passagem, acontecendo uma absorção lenta e efetiva. A absorção por via de supositório retal é boa, com biodisponibilidade muito maior do que as demais, além de liberar o medicamento diretamente na circulação sistêmica, o que evita o metabolismo de primeira passagem, porém geralmente não é o mais confortável para os pacientes. (MATTES RD, SHAW LM, EDLING-OWENS J, ENGELMAN K, ELSHLY MA, 1993)

Diante de todo exposto, fica inegável a importância do sistema endocanabinoide no organismo humano, sendo o uso medicinal da Cannabis uma alternativa terapêutica para várias doenças e condições patológicas diferentes como em usos já bem estabelecidos na literatura: náuseas refratárias, danos causados por esclerose múltipla e epilepsia.

### 3.4. Uso Medicinal da Cannabis na Doença de Alzheimer no final de vida

Como já citado, o sistema endocanabinóide (SEC) está intimamente relacionado a manutenção da homeostase, além de estar envolvido no controle da resposta imune, na regulação dos processos de aprendizagem e memória e na modulação da resposta inflamatória e recentemente emergiu como potencial alvo de pesquisa no tratamento da Doença de Alzheimer. Estudos recentes demonstraram que a sinalização endocanabinóide modula os mecanismos patológicos centrais que ocorrem durante processo neurodegenerativo: neuroinflamação, estresse oxidativo, ativação das células da glia, desdobramento de proteínas, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e depuração de macromoléculas (KARL ET AL., 2012) (MARSICANO ET AL., 2002; BILKEI-GORZO, 2012).

Também foi observado em análises post mortem que vários elementos do sistema endocanabinoide estão alterados na composição e na sinalização no tecido cerebral na Doença de Alzheimer. Os receptores CB1 estimulam a neurogênese adulta e os CB2 estão expressos na micróglia de pacientes com doenças neurodegenerativa com ativação relacionada à redução na liberação de citocinas inflamatórias, estimulando a neurogênese. (ASO E FERRER, 2015; CRISTINO ET AL, 2020)

Inúmeras observações *in vitro* e *in vivo* mostram efeitos benéficos da estimulação de CB1 e CB2 em modelos de DA. A ativação *in vitro* preserva a viabilidade neuronal, o que reduz a permeabilidade lisossomal induzida pela doença e suprime a sinalização pró-apoptótica. Também, a estimulação crônica com agonistas sintéticos seletivos aos receptores canabinóides (CB1 e CB2) demonstrou em muitos estudos atuais que reduz as alterações cerebrais associadas à produção da Proteína  $\beta$ -amiloide e comprometimento cognitivo além de prevenir a neurodegeneração hipocampal e cortical em diferentes modelos animais. Sabe-se também que foram observados bons resultados com o tratamento com fitocanabinóides. Além disso, alguns canabinóides também demonstraram ser capazes de diminuir a fosforilação da Proteína Tau por meio da ativação dos receptores CB1 ou CB2. (ASO ET AL. 2013; MARTIN-MORENO ET AL., 2012; WU ET AL., 2013; CASAREJOS ET AL., 2013; NOONAN ET AL., 2010; CHEN ET AL., 2012; ASO ET AL. 2013; ESPOSITO ET AL., 2006).

O sistema endocanabinóide é muito amplo e está relacionado com inúmeras doenças psiquiátricas e neurológicas, por isso os canabinoides devem ser considerados no esquema terapêutico dessas patologias. O canabidiol (CBD) é um fitocanabinóide não

psicoativo com várias propriedades neuroprotetoras, antiinflamatórias e antioxidantes e pode ser um dos principais agentes nas estratégias terapêuticas no manejo da Doença de Alzheimer, principalmente em estágios avançados da doença com foco em controle sintomático. (ASO E FERRER, 2015)

O amplo espectro de ação do canabidiol evidencia seu potencial como medicamento multimodal para o tratamento da Doença de Alzheimer. Como o canabidiol tem uma interação complexa com o sistema endocanabinóide, elenca-se algumas propriedades importantes: anti-inflamatório (os agonistas inversos nos receptores CB2 são capazes de inibir a migração de células imunes); antagonista dos receptores canabinóides GPR55 e GPR18; ativa o receptor vanilóide TRPV e interage com vários sistemas de neurotransmissão, incluindo receptores de glutamato e o receptor serotoninérgico. (LUNN ET AL., 2006) (RYBERG ET AL., 2007; MCHUGH ET AL., 2010) (BISOGNO ET AL., 2001) (NMDA, AMPA E CAINATO) (RUSSO ET AL., 2001)

Mesmo com argumentos patofisiológicos e resultados pré-clínicos animadores, o conhecimento mais detalhado sobre os efeitos dos canabinóides na Doença de Alzheimer ainda é pobre. Até o momento não foram realizados ensaios clínicos robustos sobre o uso do canabidiol na doença de Alzheimer, mas alguns estudos já estão em andamento, como por exemplo: o estudo israelense *“The Effect of Cannabis on Dementia Related Agitation and Aggression”* utilizando óleo rico em CBD no alívio sintomático da agitação e agressividade relacionadas à doença, e também o estudo *“Cannabidiol Solution for the Treatment of Behavioral Symptoms in Older Adults With Alzheimer's Dementia (CBD)”* que visa avaliar a eficácia e segurança do tratamento com solução oral rica em canabidiol nos sintomas comportamentais de pacientes com Alzheimer e tem previsão de término para o fim de 2021. Esses estudos contribuíram significativamente para o manejo clínico da Doença de Alzheimer e de outras demências usando o canabidiol. (WALTHER ET AL., 2006; AHMED ET AL., 2014; VAN DEL ELSEN ET AL., 2015A; VAN DEL ELSEN ET AL., 2015B; VAN DEL ELSEN ET AL., 2016).

Com isso, maiores investigações são necessárias para entender todo o potencial do canabidiol e os efeitos em longo prazo. É válido ressaltar que as recentes mudanças na regulamentação da ANVISA sobre o uso medicinal de produtos à base de Cannabis foram extremamente importantes, pois facilitaram a prescrição e o uso clínico do canabidiol em diversas patologias, sendo a Doença de Alzheimer uma delas. Com efeitos colaterais mínimos como tontura, aumento do débito cardíaco, hipotensão postural, alterações de equilíbrio, hipotonia, entre outros, investigações científicas e relatos de caso com

resultados animadores, o canabidiol pode ser uma importante ferramenta no tratamento dessa patologia, principalmente no controle sintomático.

#### 4. CONCLUSÃO

Mudanças na lei e avanços nas pesquisas abriram o caminho para o uso terapêutico dos derivados de maconha. Há evidências sólidas e avançadas para o uso medicinal da Cannabis na epilepsia, esclerose múltipla e náuseas refratárias. Há evidências promissoras, embora ainda insuficientes, do uso da Cannabis medicinal no tratamento de dores crônicas, Parkinson, fibromialgia, Depressão, Transtorno de Ansiedade e Alzheimer. Há ainda evidências iniciais e muito incipientes de que a medicação poderia ser usada no tratamento da Anorexia, Esquizofrenia, Câncer, Paralisia cerebral e Distúrbios do sono. Os produtos à base de cannabis não curam doenças, entretanto minimizam sintomas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, é uma medicação fitoterápica segura, não há registro na literatura de mortes ou severos efeitos associados.

Sem desconsiderar a eficácia dos tratamentos convencionais, a utilização de compostos canabinoides deve ser considerada devido à importância do Sistema Endocanabinoide no organismo. Visto que o Sistema Endocanabinoide é parte fisiológica do corpo humano e está intimamente relacionado a manutenção da homeostase, controle da resposta imune, regulação dos processos de aprendizagem e memória e na modulação da resposta inflamatória.

Apesar das evidências científicas não serem robustas em relação ao uso da Cannabis na DA e em Cuidados Paliativos, uso “off label” já ocorre, com resultados animadores como neste relato de caso e com efeitos colaterais quase nulos. O uso medicinal da Cannabis através do óleo rico em Canabidiol poderá ser um dos principais agentes nas estratégias terapêuticas no manejo da Doença de Alzheimer no fim de vida, pois quando o mesmo age no Sistema Endocanabinoide parece ter a capacidade de modular os mecanismos patológicos centrais que ocorrem durante processo neurodegenerativo como neuroinflamação, estresse oxidativo, ativação das células da glia, desdobramento de proteínas, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e depuração de macromoléculas.

Neste presente relato de caso, a paciente apresenta-se em estágio avançado da Doença de Alzheimer e o uso do Canabidiol trouxe uma importante melhora nos sintomas de agressividade, anorexia, agitação psicomotora e insônia, sem nenhum efeito colateral importante. O que resultou em melhora na qualidade de vida para a paciente, tranquilidade

para os cuidadores e família, além do alívio da possível dor física proveniente de estar acamada e de parte do sofrimento multidimensional, comum a quem sofre de uma doença crônica e degenerativa grave.

Como o foco dos Cuidados Paliativos é a valorização da pessoa doente e controle rigoroso dos sintomas que a afligem, observamos que neste caso o uso do Canabidiol foi benéfico. Com efeitos colaterais mínimos, investigações científicas e relatos de caso com resultados animadores, o canabidiol pode ser uma importante ferramenta no tratamento dessa patologia, principalmente no controle sintomático.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS IB, MARTIN BR. **Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans.** *Addiction* 1996;91:1585-614.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION 2020.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2015. **Alzheimer's disease facts and figures.** *Alzheimers Dement.* 2015;11(3):332–384.

BARTUS RT, EMERICH DF. **Cholinergic markers in Alzheimer disease.** *JAMA.* 1999;282 (23):2208-9.

BEDSE G, ROMANO A, LAVECCHIA AM, CASSANO T, GAETANI S. **The role of endocannabinoid signaling in the molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease.** *J Alzheimers Dis.* 2015;43(4):1115–1136.

BONFÁ, LAURA; VINAGRE, RONALDO; FIGUEIREDO, NÚBIA. **Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos.** *Rev. Bras. Anesthesiol.* vol.58 no.3 , 2008.

CARLINI, ELISALDO ARAÚJO. **A história da maconha no Brasil.** *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* Rio de janeiro, 2006.

CASAREJOS MJ, PERUCHO J, GOMEZ A, ET AL. **Natural cannabinoids improve dopamine neurotransmission and tau and amyloid pathology in a mouse model of tauopathy.** *J Alzheimers Dis.* 2013;35(3):525–539.

CHAPMAN PF, FALINSKA AM, KNEVETT SG, RAMSAY MF. **Genes, models and Alzheimer's disease.** *Trends Genet.* 2001;17(5):254–261.

CRISTINO L, BISOGNO T, DI MARZO V. **Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders.** *Nat Rev Neurol.* 2020;16(1):9–29.

FERNANDES, RAFAEL CARLITXO. **A discussão e o contexto da cannabis medicinal no Brasil.** Porta PEBMED. 2019.

FERREIRA FROTA, NORBERTO ANÍZIO; NITRINI, RICARDO; PEREIRA DAMASCENO, BENITO; FORLENZA, ORESTES; DIASTOSTA, ELZA; DA SILVA, AMAURI B.; HERRERA JUNIOR, EMÍLIO; MIKSIAK MAGALDI, REGINA. **Crítérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer** *Dementia & Neuropsychologia*. Vol. 5, núm. 1, junho, 2011, pp. 5-10 Associação Neurologia Cognitiva e do Comportamento São Paulo, Brasil

GROSSBERG GT. **Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: getting on and staying on.** *Curr The Res.* 2003;64(4):216-35.

GROTENHERMEN, FRANJO; MÜLLER-VAHL, KIRSTEN. **The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids.** *Deutsches Aerzteblatt Online*, p. 495-501, 23 jul 2012. Deutscher Arzte-Verlag GmbH.

H KALANT. **Medicinal use of cannabis.** *Pain Res Manage* 2001;6(2):80-91.

HARDY J, SELKOE DJ. **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics.** *Science.* 2002;297(5580):353-6.

HARDY J, SELKOE DJ. **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics** [published correction appears in *Science* 2002 Sep 27;297(5590):2209]. *Science.* 2002;297(5580):353–356.

HARMAN D. **A hypothesis on the pathogenesis of Alzheimer's disease.** *Ann NY* 1996;786:152-68.

HERRMANN, N., LI, A., AND LANCTÔT, K. (2011). **Memantine in dementia: a review of the current evidence.** *Expert Opin. Pharmacother.* 12, 787–800.

HYMAN BT, TROJANOWSKI JQ. **Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan**

**Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease.** *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1095-1097.

KACHATURIAN , ZS. **Diagnosis of Alzheimer's disease.** *Arch Neurol* 1985;42:1097-105.

KARL T, CHENG D, GARNER B, ARNOLD JC. **The therapeutic potential of the endocannabinoid system for Alzheimer's disease.** *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16(4):407–420.

KATZMAN R. **Alzheimer's disease.** *N Engl J Med* 1986;314:964-73

KILCHER, GABLU; ZWAHLEN, MARCEL; RITTER, C.; FENNER, LUKAS; EGGER, MATTHIAS. **Medical use of cannabis in Switzerland: analysis of approved exceptional licences.** *Swiss Medical Weekly, Suíça*, v. 147, n. 2728, p. 13-21, 10 jul 2017. EMH Swiss Medical Publishers.

DADALTO, Luciana; SAVOI, Cristiana. Distanásia: entre o real e o ideal, p. 151-165. In: DADALTO, Luciana; GODINHO, Adriano Marteleto; LEITE, George Salomão. *Tratado Brasileiro sobre o Direito Fundamental à Morte Digna.* São Paulo: Alamedina, 2017

MANGIALASCHE F, SOLOMON A, WINBLAD B, MECOCCI P, KIVIPELTO M. **Alzheimer's disease: clinical trials and drug development** [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2011 Jun;10(6):501]. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):702–716.

MARSICANO, G., MOOSMANN, B., HERMANN, H., LUTZ, B., AND BEHL, C. (2002). **Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1.** *J. Neurochem.* 80, 448–456.

MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM. **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA.** Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944

MILLAR, S A ET AL. **A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations.** *British Journal Of Clinical Pharmacology*, England, v. 85, n. 9, p. 1888-1900, 19 jul 2019.

MUÑOZ, Evelyn S . Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Rev. Hosp. Clin. Univ. Chile , Santiago, v. 26, n. 2, p. 138-147, 2015.

NITRINI R, CARAMELLI P, BOTTINO CM, DAMASCENO BP, BRUCKI SM, ANGHINAH R; ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA. **Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares.** Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq Neuropsiquiatr 2005;63:713-719.

OMS. *National cancer control programmes: policies and managerial guidelines.* Genève: OMS, 2012.

OTHERO, M. B. et al. **Profiles of palliative care services and teams composition in Brazil: First steps to the Brazilian Atlas of Palliative Care.** *European Journal of Palliative Care* 14th World Congress of the European Association of Palliative Care. Copenhagen, Denmark. May. 2015. p.113.

PERTWEE RG. **The central neuropharmacology of psychotropic cannabinoids.** Pharmacol Ther 1987;36:189-261.

PPS - Portuguese Brazilian approved translation 2009.doc

RUSSO EB. TAMING. **THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects.** Br J Pharmacol. 2011;163(7):1344–1364.

RYBERG E, LARSSON N, SJÖGREN S, ET AL. **The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor.** Br J Pharmacol. 2007;152(7):1092–1101.

SELKOE D. **Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy.** Physiol Rev. 2001;81(2):741- 66.

TODD AR. **Chemistry of the hemp drugs.** Nature 1940;146:829-30.

TODD AR. **Hashish.** *Experientia* 1946;2:55-60.

UTOMO, WESLEY K. **Modulation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Signaling by Medicinal Cannabinoids.** *Frontiers In Molecular Neuroscience, Queensland, Australia*, v. 10, p. 10-14, 24 jan 2017.

VAN DER SCHYF, C. J. AND GELDENHUYS, W. J. (2011). **Multimodal drugs and their future for Alzheimer's and Parkinson's disease.** *Int. Rev. Neurobiol.* 100, 107–125.

VITAL, T.M., HERNANDEZ, S.S.S., GOBBI, S., COSTA, J.L.R., & STELLA, F. (2010). **Atividade física sistematizada e sintomas de depressão na demência de Alzheimer: uma revisão sistemática.** *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 59, 58-64. doi: 10.1590/S0047-20852010000100009

WALTER L, STELLA N. **Cannabinoids and neuroinflammation.** *Br J Pharmacol.* 2004;141(5):775–785.

WATT G, KARL T. ***In vivo* Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease.** *Front Pharmacol.* 2017;8:20. Published 2017 Feb 3.

WISNIEWSKI T, GOÑI F. **Immunotherapy for Alzheimer's disease.** *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):499–507.

WISNIEWSKI T, GOÑI F. **Immunotherapy for Alzheimer's disease.** *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):499–507.