

## **CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DE SINTOMAS ASSOCIADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO DAS RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS<sup>1</sup>**

### **MEDICINAL CANNABIS IN THE TREATMENT OF SYMPTOMS ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE: REVIEW OF CLINICAL RECOMMENDATIONS**

Stéfani Grazzioli Linhares<sup>2</sup>, Jane Beatriz Limberger<sup>3</sup>

#### **RESUMO**

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia crônica progressiva, degenerativa e irreversível, sendo sua característica principal a perda das funções cognitivas e distúrbios de afeto e comportamento. Pesquisas recentes têm mostrado o potencial da planta *Cannabis sativa* no retardo dos efeitos progressivos da DA. Esta pesquisa bibliográfica descritiva se justifica dada a importância de estudar alternativas terapêuticas para retardar a progressão da doença e diminuir os efeitos adversos dos fármacos convencionais hoje utilizadas para a DA. Os estudos apontam que os canabinóides possuem potencial terapêutico em pacientes acometidos com a doença, retardando a neurodegeneração, em função de suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, e consequentemente trazendo melhora da cognição, comportamento e bem-estar emocional, mobilidade e sintomas neuropsiquiátricos decorrentes da doença, sem haver relato de efeitos adversos consideráveis no uso dessas substâncias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alzheimer; *cannabis sativa* ; fitoterapia; tratamento.

#### **ABSTRACT**

*Alzheimer's disease (AD) is a chronic progressive, degenerative and irreversible pathology, with its main characteristic being the loss of cognitive functions and affection and behavior disorders. Recent research has shown the potential of the plant Cannabis sativa in delaying the progressive effects of AD. This descriptive bibliographic research is justified given the importance of studying therapeutic alternatives to delay the progression of the disease and reduce the adverse effects of conventional drugs currently used for AD. Studies show that cannabinoids have therapeutic potential in patients with the disease, delaying neurodegeneration, due to their antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective properties,*

---

<sup>1</sup> Artigo oriundo de Trabalho Final de Graduação.

<sup>2</sup> Graduanda da Universidade Franciscana. E-mail: s.grazzioli@ufn.edu.br

<sup>3</sup> Professora orientadora-curso de farmácia. E-mail: janebeatriz@ufn.edu.br

*and consequently improving cognition, behavior and emotional well-being, mobility and symptoms neuropsychiatric disorders resulting from the disease, with no reports of considerable adverse effects from the use of these substances.*

**KEYWORDS:** Alzheimer; Phytotherapy; *Cannabis Sativa*; Treatment.

## **1 INTRODUÇÃO**

Foi no ano de 1906 que o neuropatologista alemão Alois Alzheimer descreveu o quadro clínico da atrofia arteriosclerótica do cérebro, diferenciando-a de outros transtornos semelhantes como a arteriosclerose e sífilis. Em 1910, a patologia recebeu o nome de “doença de Alzheimer” (DA), por Kraepelin (ILHA et al., 2012).

A doença de Alzheimer (DA) é definida como uma demência neurodegenerativa progressiva e irreversível. Costuma ter acometimento tardio, geralmente em pessoas acima de 60 anos de idade, contudo, a sua variante precoce também pode acometer pessoas a partir de 40 anos de idade. Tanto a DA tardia quanto a precoce se referem à uma mesma unidade clínica e neurológica (NETO et al., 2014). Ainda não se sabe exatamente a causa da DA, contudo, existe uma relação estabelecida entre fatores ambientais e/ou genéticos com o surgimento desta patologia (SANTANA; DOURADO; BIESKI, 2018).

A doença de Alzheimer é caracterizada por declínio cognitivo progressivo, que geralmente começa com o prejuízo da capacidade de formar memórias recentes, mas inevitavelmente afeta todas as funções intelectuais e leva à perda das funções básicas, tornando o paciente completamente dependente em suas atividades de vida diária, culminando com a morte prematura (MAYEUX; STERN, 2012).

A elevada incidência da DA e a sua cronificação faz com que seja necessário estudar novos tratamentos, tendo em vista que os medicamentos disponíveis são capazes de controlar os sintomas e a progressão da doença, sem, contudo, representar chances de cura. Neste contexto, as plantas medicinais são consideradas poderosas aliadas como fontes de moléculas terapêuticas para a DA, tanto para prevenção, retardo da progressão e controle de sintomas (SANTOS, 2013).

A fitoterapia é uma prática milenar onde se utilizam plantas medicinais a fim de promover a cura de sintomas e doenças. A adoção desta forma de terapia está aumentando, uma vez que os efeitos colaterais dos fármacos têm sido questionados pela população e isso faz com que as pessoas busquem alternativas mais saudáveis (SANTOS, 2013).

Nesses últimos anos, a utilização da fitoterapia como recurso terapêutico tem aumentado muito no Brasil, tendo papel fundamental na atenção básica à saúde, consolidada pelas diretrizes da atual Política Nacional de Medicina Natural e Medicina Complementar formulada pelo Ministério da Saúde (NETO et al., 2014). Segundo a resolução nº 1.525, de abril de 2021 aprova a comercialização de produtos derivados da *Cannabis* no Brasil, com concentrações de THC até 0,2%. (GOV.BR. 2021)

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) deu autorização de mais um produto à base de Cannabis. Que se trata de solução de uso oral contendo 23,75 miligramas por mililitro (mg/mL) de canabidiol (CBD), com até 0,2% de tetraidrocanabidiol (THC). De acordo com a Anvisa, o produto será fabricado na Colômbia, mas deverá ser comercializado pronto para distribuição e comercialização no Brasil em farmácias e drogarias, por meio de receita médica do tipo B (de cor azul). Este é o oitavo produto à base de Cannabis aprovado pela agência. (FELCZAK, C. 2021).

Tendo em vista a elevada incidência da Doença de Alzheimer e a ausência de tratamentos farmacológicos que resultem na cura da doença, o levantamento de evidências científicas que abordem tratamentos eficazes para a abordagem dos sintomas dos pacientes é de fundamental importância. Neste contexto, os fitoterápicos têm representado uma alternativa terapêutica importante do ponto de vista terapêutico, pois representam um tratamento com menores eventos adversos, custos relativamente inferiores quando comparados aos tratamentos convencionais e eficácia considerável. O uso do CBD um dos princípios ativos de *Cannabis Sativa*, tem demonstrado resultados favoráveis para o controle dos sintomas neurológicos e algicos, havendo ainda hipóteses de que o dano neuronal seja limitado por meio do seu uso continuado. Assim, esta pesquisa se justifica tendo em vista a necessidade de conhecer o potencial terapêutico do Canabidiol no tratamento de pessoas com Doença de Alzheimer.

## **2 METODOLOGIA**

Este artigo tem por objetivo a elaboração de um protocolo sobre a *Cannabis Medicinal* no tratamento de sintomas associados à doença de Alzheimer a partir das recomendações clínicas publicadas até o momento. Para tanto, realizou-se uma pesquisa exploratória, descritiva, com abordagem qualitativa, cuja proposta abrangeu o levantamento da literatura referente ao tratamento fitoterápico utilizando a *cannabis sativa* para alívio dos sintomas causados pela Doença de Alzheimer. Na busca bibliográfica foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Science direct e Scholar Google, por meio dos descritores: “Alzheimer”, “Phytotherapy”, “treatment” “*cannabis sativa*” e suas derivantes no idioma português e espanhol. Foi realizada a leitura criteriosa dos resumos dos artigos selecionados, excluindo-se aqueles que não estavam disponíveis na íntegra ou que tangenciarem o tema de pesquisa. Não foi realizada restrição temporal nos artigos selecionados, mas foram priorizados textos recentes, de até 10 anos. Após a leitura, foi redigido um protocolo de evidências sobre as recomendações clínicas para adoção da *Cannabis sativa* na Doença de Alzheimer.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES:

#### 3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é uma demência que não se apresenta de forma igual para todos os indivíduos, existindo inúmeros fatores de riscos envolvidos formando complexo sistema de sinais e sintomas que progridem de forma lenta. Algumas pessoas são mais propensas a DA do que outras, não há somente uma única causa, porém, existe um padrão de evolução da doença, o qual se apresenta em três estágios (Tabela 1):

| Estágio I                                                                                                                                                                                                   | Estágio II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Estágio III                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Início da doença com aparecimento dos sintomas;<br>Problemas moderados de memória como esquecimento de nomes;<br>Dificuldades em manter atenção e desorientações no espaço são bem evidentes neste estágio. | O indivíduo necessita de cuidados e supervisão para determinadas necessidades;<br>Ocorre perda da funcionalidade, temporalidade e esquecimento para recordações recentes embora a memória para acontecimentos passados permaneça intacta;<br>O indivíduo não consegue mais realizar suas atividades diárias sozinho;<br>As mudanças bruscas de humor são constantes. | Os indivíduos com DA nesta fase têm perdido quase que por completo suas capacidades cognitivas;<br>tornando-se completamente dependente de um familiar ou cuidador externo, já não se tem mais a sua capacidade psicomotora. |

Fonte: BITENCOURT et al., 2018

A população mundial é cada vez mais afetada pela doença de Alzheimer. Estimativas atuais sugerem que atualmente 44 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo. Prevê-se que até a ano de 2050 o número de casos de demência triplicará, quando o custo anual da demência, somente nos EUA, pode ultrapassar US\$ 600 bilhões. Na Inglaterra e no País de Gales, a demência é a principal causa de morte em geral, sendo responsável por 11,6% de todas as mortes registradas em 2015. Recentes estudos sugerem que a incidência de demência, principalmente em homens, pode estar diminuindo nos países ocidentais possivelmente relacionada a uma redução geral do risco vascular. Nos próximos anos, espera-se que a

prevalência de demência aumente mais nos países de baixa e média renda, indicando que as doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes estão aumentando. A DA é a maior causa de demência, sendo responsável por 50% -75% dos casos, e é principalmente uma condição na velhice, quase dobrando sua prevalência a cada 5 anos após os 65 anos (LANE; HARBY; SCHOTT, 2018).

As causas da DA ainda permanecem indefinidas e não há tratamento disponível para mudar o curso da doença. Estudos realizados em modelos experimentais e em cérebro *post mortem* de pacientes com DA têm sugerido o envolvimento de estresse oxidativo, respostas inflamatórias, respostas de proteínas desdobradas e apoptose na patologia da doença, porém a descoberta não se reverteu ainda em terapias mais efetivas (SINGH; AGARWAL; SINGH, 2020).

As manifestações patológicas da doença de Alzheimer incluem a formação de placas amilóides extracelulares difusas e neuroinflamatórias e emaranhados neurofibrilares intracelulares, acompanhados por proliferação microglial reativa, neuritos e neurônios distróficos e perda de sinapses. Embora essas lesões patológicas não possam explicar completamente as características clínicas da doença, algumas pessoas propuseram a hipótese de que mudanças na produção e no processamento da proteína  $\beta$ -amilóide podem ser o principal fator desencadeante. A causa da DA não foi esclarecida, mas fatores genéticos representam um importante papel na patogênese da doença (MAYEUX; STERN, 2012).

A DA tem como sintoma principal o déficit na capacidade de codificar e armazenar novas memórias ainda nos estágios iniciais da doença. Mudanças progressivas subsequentes na cognição e no comportamento acompanham os estágios posteriores. Acontecem alterações na clivagem da proteína precursora de amiloide (APP) e produção do fragmento de APP beta-amilóide ( $A\beta$ ) juntamente com a agregação da proteína *Tau* hiperfosforilada, que coalescem para causar redução na força sináptica, perda sináptica e neurodegeneração. Além de acontecer muitas alterações metabólicas, vasculares e inflamatórias, diversas comorbidades são observadas durante a progressão da doença. O tratamento sintomático oferece um efeito modesto e clinicamente mensurável na cognição, contudo, surge investir em pesquisas de desenvolvimento de terapias modificadoras da doença (LOPES; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019).

O cérebro é bastante sensível a danos oxidativos, e a introdução de plantas medicinais que apresentam ações como antioxidantes, anti-inflamatórias, vasodilatadoras podem representar benefícios significativos contra a evolução da doença e controle dos sintomas quando introduzidas na terapêutica, principalmente dos idosos. Dentre as plantas pesquisadas com atividades nas doenças neurodegenerativas a *Cannabis sativa* tem merecido destaque

(OLIVEIRA et al., 2017). Estudos referem que a planta possui eficácia e a segurança no tratamento de várias condições médicas, como esclerose múltipla, distúrbios do movimento (por exemplo, síndrome de Tourette, doença de Parkinson), condições psiquiátricas e DA (OLEAS et., 2020).

### 3.2 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

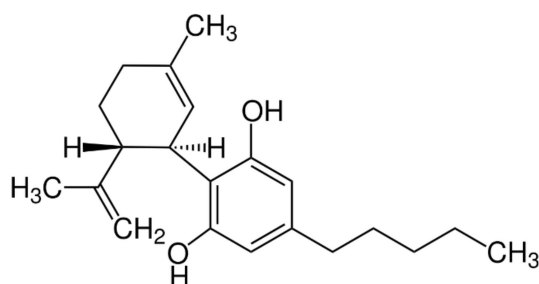
Apenas cinco opções de tratamento estão sendo utilizados em larga escala para tratar os sintomas cognitivos da doença DA, sendo que destas, a mais recente é a memantina, aprovado há mais de uma década. Quatro dos cinco tratamentos padrão também são licenciados na União Europeia; estes incluem três inibidores da colinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) e um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (memantina). No ano de 2014, foi proposta uma quinta opção de tratamento consistindo em uma combinação de dose fixa com donepezila e memantina para o tratamento de pacientes com demência de DA moderada a grave que estão em terapia estável com donepezila. A maioria dos agentes terapêuticos em desenvolvimento nos últimos 15 anos falhou, tornando a DA uma das doenças com menos opções terapêuticas (CUMMINGS; TONG; BALLARD, 2019).

No ano de 2021, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de um novo fármaco, o Donamemab, um anticorpo monoclonal que tem como alvo um epítipo único no peptídeo beta-amiloide, e que demonstrou eficácia na redução da placa em cérebros de pessoas nos estágios iniciais da (DA), resultando em melhora no desempenho em escalas de avaliação cognitiva/funcional (MINTUM et al., 2021). Contudo, os desfechos secundários não foram significativos e estudos adicionais são necessários para confirmar esses resultados. A tendência é que os futuros tratamentos da DA sejam resultado de uma combinação de medicamentos, como anti-neuroinflamatórios, medicamentos que eliminam a agregação de beta-amiloide e tau fosforilada e outras abordagens (TALAN, 2021).

### 3.3 POSSIBILIDADES DE USO DE DERIVADOS DA *Cannabis sativa* EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Devido à necessidade de tratamentos mais eficazes e com efeitos colaterais mínimos, recentemente os pesquisadores se voltaram para os estudos sobre a potencialidade dos medicamentos tradicionais na DA, dentre eles, a planta *Cannabis sativa*. A planta *Cannabis sativa* é uma planta dióica anual, que compartilha suas origens com o início das primeiras sociedades humanas agrícolas na Ásia. Com o passar dos anos, partes da planta foram utilizadas

para fins terapêuticos e recreativos, com a extração de óleos curativos de sementes ou até mesmo o uso de inflorescências para seus efeitos psicoativos. O principal constituinte psicoativo em *Canabis sativa* é chamado de  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (D9-THC) (BONINI et.al 2018). Já o Canabidiol (CBD), representado na Figura 1, é o fitocanabinóide não psicoativo mais abundante e corresponde à 40% dos extratos da planta. Desde que usados de maneira correta ele apresenta um efeito anti-inflamatório e antioxidante potente, sem afetar a atividade motora, a memória ou temperatura corporal isoladamente (BELEM et al., 2017; CASSANO et al., 2020).



**Figura 1** – Canabidiol (CASSANO et al., 2020).

O sistema endocanabinóide é um sistema biológico composto por endocanabinóides, que são neurotransmissores retrógrados endógenos baseados em lipídios que se ligam a receptores canabinóides (RCs) e proteínas receptoras de canabinóides que são expressas em todo o sistema nervoso central dos vertebrados, e sistema nervoso periférico. Este sistema parece ser filogeneticamente antigo, pois estava presente nos vertebrados mais primitivos com uma rede neuronal. N-araquidonoilanolamina (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são os principais endocanabinóides ligantes presentes no reino animal, e os principais receptores endocanabinóides (CB) são o receptor canabinoide tipo 1 (CB<sub>1</sub>) e o receptor canabinoide tipo 2 (CB<sub>2</sub>) (COSTA et al., 2011).

A planta contém metabólitos vegetais secundários com efeitos terapêuticos. Seu principal constituinte psicoativo é o  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol da *Cannabis*, o canabidiol (CBD), um fitocanabinóide não psicoativo que pode representar um protótipo para o desenvolvimento de fármacos com atividade anti-inflamatórias para patologias humanas onde tanto a inflamação quanto o estresse oxidativo (OS) desempenham um papel importante em sua etiologia e progressão. Assim, os efeitos positivos do CBD, tem grande potencial, podendo representar um impacto considerável na progressão dos principais distúrbios neurodegenerativos, entre eles a DA (CASSANO et al., 2020).

Estudos sugerem um envolvimento dos fitocanabinóides em vários mecanismos fisiopatológicos centrais e periféricos, como a ingestão de alimentos, inflamação, dor, distúrbios do sono, doenças neurológicas e psiquiátricas (BONINI et al., 2018).



O estudo feito por (CALABRESE; CASILLAS 2018) aponta que o efeito geralmente indesejável de fumar *cannabis sativa* é a interrupção reversível da memória de curto prazo, que é causada pelo delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), que é o principal componente psicoativo da *cannabis sativa*. No entanto, este paradigma foi recentemente contestado, uma vez que a administração de doses baixas e a longo prazo de THC também podem melhorar a função neurológica de idosos. Além disso, estudos recentes mostraram que o THC paradoxalmente promove a neurogênese hipocampal, e previne processos neurodegenerativos que ocorrem na doença de Alzheimer, previne prejuízo cognitivo causado por inflamação e restaura a memória e o reconhecimento.

Aponta o estudo feito por Cassano et al., (2020) que além de interagir com o sistema CB, o CBD também apresenta um mecanismo de ação independente do receptor de canabinoide, podendo ser um bom candidato a protótipo para o desenvolvimento de fármacos antioxidantes para os principais distúrbios neurodegenerativos, como a Doença de Alzheimer.

Estudos demonstram que a maioria dos adultos, geralmente os participantes da pesquisa mais velhos, que iniciaram o uso de *cannabis sativa* após os 60 anos de idade, a utilizou para fins médicos como o tratamento da dor, distúrbios do sono, ansiedade e depressão. O consumo de *cannabis sativa* por adultos mais velhos provavelmente aumentará nos próximos anos devido à necessidade médica, legalização favorável e redução do preconceito em relação ao tratamento. Em consonância, existem evidências sobre a eficácia e segurança da *cannabis sativa* medicinal como terapia para o manejo dos sintomas em cuidados paliativos (LEVY et al., 2020).

Em quadros demenciais, a intervenção sobre os declínios cognitivos deve começar em um estágio pré-clínico para ter qualquer esperança de sucesso. A função endocanabinóide modula os processos patológicos primários da DA durante a fase silenciosa da neurodegeneração, ou seja, o dobramento incorreto de proteínas, neuroinflamação, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo (RUSSO 2018).

Apesar de seus benefícios medicinais, a *Canabis Sativa* ainda é considerada uma ameaça à sociedade e proibida em todo o mundo, exceto em alguns países. Acredita-se que estudos sobre o potencial terapêutico de seus constituintes poderá contribuir para a melhor compreensão sobre a relevância clínica e as aplicações de canabinoides não psicoativos na prevenção e tratamento de doenças potencialmente fatais e ajudar a melhorar o status legal de C. sativa (BONINI et.al 2018).

Segundo estudos realizados por Kozela et al., (2017) afirmam que, o CBD possui uma combinação de propriedades como antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Uma ampla atividade do CBD aponta para possíveis etiologia, como mecanismos comuns. contudo, a homeostase oxidorreduzora perturbada, a clivagem de detritos prejudicada ou processos

neuroinflamatórios crônicos mostraram ser as principais causas de neurodegeneração, por prejudicar a recuperação de lesão cerebral, bem como contribuir para deficiências cognitivas e neuropsiquiátricas.

Marron e Bost (2017) afirmam a utilização de testes neurológicos clínicos do CBD individualmente e em combinação com  $\Delta^9$ -THC. Há um bom resultado dos benefícios neuroprotetores, antiinflamatórios e imunomoduladores dos fitocanabinóides e suas aplicações em várias síndromes clínicas dentre elas a DA.

Whatt e Karl (2017) afirmam em seus estudos que a DA é uma doença neurodegenerativa debilitante, e cada vez mais acaba acometendo a vida das pessoas. É caracterizada pelo acúmulo de  $\beta$ -amiloide e hiperfosforilação de tau, bem como neuroinflamação e estresse oxidativo. Afirma que o CBD mostrou propriedades neuroprotetoras, antiinflamatórias e antioxidantes *in vitro*. Assim, é investigado como uma opção potencial de tratamento multifuncional para DA. Aqui, resumimos o status quo atual do *in vivo* efeitos do CBD em modelos animais transgênicos e farmacológicos estabelecidos para DA. Os estudos demonstram a capacidade do CBD de reduzir a gliose reativa e também a resposta neuroinflamatória, bem como de promover a neurogênese.

Segundo o estado feito por Nunes et al (2021) tanto o THC como o CBD podem ter efeitos positivos nos seguintes sintomas: agitação, ansiedade (quando em doses baixas), agressividade, depressão e dor. Além disso, ambos atuam na neuroproteção e na redução da formação de placas senis. Individualmente, o tetraidrocanabinol alivia tanto a insônia quanto a anorexia e ameniza a perda de memória, enquanto o canabidiol, atuando sozinho, auxilia apenas na psicose.

### 3.4 MEDICAMENTOS DERIVADOS DA CANNABIS.

Nos EUA a FDA (Food and Drug Administration), aprovou alguns medicamentos derivados da *cannabis*: Epidiolex (canabidiol) e três medicamentos sintéticos relacionados à *cannabis*: Marinol® (dronabinol), Syndros® (dronabinol) e Cesamet® (nabilona). Mas esses medicamentos só podem ser prescritos e liberados com receita médica. (THROCKMORTAN, D. 2021).

### 3.5 LEVANTAMENTO DE PROTOCOLOS PARA USO DE DERIVADOS DA *Cannabis sativa* EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER.

Nos últimos anos, e cada vez mais, diversos estudos científicos apontaram que substâncias extraídas da *cannabis*, como o canabidiol (CBD) e o tetra-hidrocanabidiol (THC), seu princípio psicoativo, podem ser usados para fins medicinais, em terapias para pacientes com dores crônicas e outras enfermidades graves, tais como a demência DA (doença de Alzheimer).

Alguns países já possuem um protocolo de uso da Cannabis para fins medicinais, conforme descrito na tabela 2.

Tabela 2: Protocolos sobre o uso de *Cannabis* em paciente com demência (DA) nos EUA; Reino Unido; Austrália e Canadá.

| <b>Critério</b>                                                                           | <b>FDA (EUA)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>NHS/NICE (REINO UNIDO)</b>                                                                                                                                                                      | <b>Australian Centre for cannabinoid clinical and research excellence (AUSTRÁLIA)</b>                                                                                         | <b>Governo do Canadá (CANADÁ)</b>                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Eficácia clínica da <i>cannabis</i> medicinal para o tratamento da demência</b>        | O FDA aprovou um medicamento, Epidiolex®(canabidiol), mas apenas para uso em uma população limitada e em uma dose específica. Sua segurança e eficácia foram avaliadas em rigorosos ensaios clínicos randomizados e está disponível apenas para prescrição de um médico licenciado. | Estudo aponta que o tratamento de pacientes com demência utilizando cannabis medicinal resultou em melhorias significativas em uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos associados à demência. | O CBD tem efeitos e eficácia sobre a função neurológica, incluindo atividade convulsiva, sedação e tontura.                                                                   | O THC oral está associado à melhora em uma série de sintomas associados à DA (por exemplo, atividade motora noturna, comportamento perturbado, sono, agitação, resistividade).                       |
| <b>Esquemas terapêuticos para uso de cannabis medicinal para o tratamento da demência</b> | Epidiolex (canabidiol) e três medicamentos sintéticos relacionados à cannabis: Marinol® (dronabinol), Syndros® (dronabinol) e Cesamet® (nabilona), aprovados pelo FDA, estão disponíveis apenas                                                                                     | Pacientes com demência grave que foram tratados com THC / CBD (em doses de até 9,0 / 18,0 mg por dia) tiveram uma melhoria em seus sintomas da demência. Os regulamentos excluem o                 | Recomenda-se iniciar com dose e frequência baixas e titular para o efeito terapêutico enquanto se monitora os efeitos colaterais. A resposta do paciente a esses medicamentos | O THC oral junto com nabilona está associado à melhora em uma série de sintomas associados à demência, desde que seja usado corretamente. Não há informações sobre esquemas terapêuticos e dosagens. |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | com a receita de um provedor de saúde licenciado. Não há informações sobre esquemas terapêuticos e dosagens.                                                                          | uso na forma de fumar. No entanto, é provável que cápsulas e óleos para uso sob a língua (sublingual) e oral sejam a forma mais comum de prescrição. | varia amplamente de cada pessoa. Favorecer doses mais baixas em idosos que podem estar em maior risco de efeitos adversos no SNC e cardíaco.                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Eventos adversos associados ao uso de cannabis medicinal</b> | São relatados sonolência; insônia; desconforto gastrointestinal; diminuição do apetite; dor abdominal ou estômago embrulhado; mudanças de humor, tais como irritabilidade e agitação. | Estudo não cita os efeitos colaterais. Apenas relata que nenhum paciente parou de utilizar os canabinóides por motivos de efeitos colaterais.        | Deve-se ter cuidado ao prescrever medicamentos na população idosa devido às altas taxas de efeitos colaterais e interações medicamentosas. Os pacientes devem ser informados de que não podem dirigir enquanto tratados com medicamentos de <i>cannabis</i> pois concentrações mensuráveis de THC podem ser detectado na saliva por períodos significativos de tempo. Também são relatadas sonolência; náuseas e tonturas. | Uma overdose pode ocorrer se um paciente está fumando/vaporizando cannabis e consumindo canabinóides administrados por via oral, seja a partir de medicamentos canabinóides prescritos (por exemplo, dronabinol, nabilona), ou do consumo de chás ou outros produtos. |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Interações medicamentosas da cannabis medicinal</b></p> | <p>Tomar CBD com outros medicamentos pode aumentar ou diminuir os efeitos dos outros medicamentos. Isso pode aumentar a chance de efeitos adversos ou diminuir a eficácia dos outros medicamentos. Lesão Hepática: ocorre quando tomado com outros medicamentos que afetam o fígado, além disso foram observados sinais de lesão hepática também em pacientes que não estavam tomando outros medicamentos, identificada por meio de exames de sangue.</p> | <p>O estudo não aponta interações medicamentosas.</p>                                                                               | <p>Interações medicamentosas entre os canabinóides e outros medicamentos são descritas nas bulas de Marinol®(THC) e Sativex® (combinação de THC e CBD). Deve-se ter cuidado com hipnóticos, sedativos, pois pode haver um efeito aditivo sobre efeitos sedativos e relaxantes musculares. Isso pode incluir opioides, benzodiazepínicos, anticolinérgicos e anti-histamínicos.</p> | <p>Algumas das interações mais clinicamente significativas podem ocorrer quando a cannabis é tomada com outras drogas depressoras do SNC, como sedativos-hipnóticos ou álcool, levando a potencialização do efeito.</p> |
| <p><b>Reações de toxicidade da cannabis medicinal</b></p>     | <p>Toxicidade reprodutiva masculina: As alterações observadas são diminuição do tamanho testicular, inibição do crescimento e desenvolvimento do esperma e diminuição da testosterona circulante.</p>                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>O protocolo alerta para a importância do uso correto, pois doses elevadas podem provocar reação de toxicidade medicamentosa.</p> | <p>O CBD tem efeitos sobre a função neurológica, incluindo a atividade convulsiva, além da sedação e tontura, porém a psicose não foi relatada. Em pacientes com reações de toxicidade por CBD ou THC é apropriado</p>                                                                                                                                                             | <p>A reação de toxicidade vai depender da dose que o indivíduo utilizar, podendo ocorrer uma overdose de cannabis e THC, produzindo efeitos mentais indesejáveis e potencialmente significativos. Podem</p>             |

|  |  |  |                                          |                                                                                                                                                                                                                                           |
|--|--|--|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | reduzir a dose e / ou frequência de THC. | ser observados efeitos físicos, normalmente tonturas, sedação, intoxicação (euforia), comprometimento cognitivo, comprometimento transitório dos sentidos e funções perceptivas, boca seca, hipotensão ou aumento da frequência cardíaca. |
|--|--|--|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(CANADA, H. 2018; MCCORMACK,S. 2019; PEPRAK,K. 2019 ; THROCKMORTAN,D. 2021.)

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A maioria dos artigos encontrados mostrou a eficácia da *Cannabis Sativa* sobre a doença de Alzheimer. De acordo com os estudos apresentados nesta revisão, foi possível concluir que os canabinóides encontrados na planta *Cannabis sativa* possuem possível potencial de aplicabilidade terapêutica em pacientes acometidos pela Doença de Alzheimer. O CBD possui atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, podendo atuar como protetores do sistema nervoso, retardando a neurodegeneração, consequentemente trazendo melhora da cognição, comportamento e bem-estar emocional, mobilidade e sintomas neuropsiquiátricos decorrentes da doença, sem haver relato de efeitos adversos consideráveis no uso dessas substâncias. Porém ainda são necessárias novas pesquisas clínicas para avaliar os efeitos e a segurança do uso dessas substâncias em doses maiores e a longo prazo. Protocolos clínicos de diferentes países confirmam que os derivados da *Cannabis Sativa* cada vez mais vem sendo utilizada, mas ainda enfrenta algumas restrições legais. A maioria dos protocolos relatam que a efeitos adversos relacionados ao uso dos derivados da *Cannabis Sativa* são moderados, mas corroboram a eficácia das substâncias para a DA, desde que haja acompanhamento de profissionais qualificados para esta prescrição.

---

<sup>1</sup> Artigo oriundo de Trabalho Final de Graduação.

<sup>2</sup> Graduanda da Universidade Franciscana. E-mail: s.grazzioli@ufn.edu.br

<sup>3</sup> Professora orientadora-curso de farmácia. E-mail: janebeatriz@ufn.edu.br



## REFERÊNCIAS

- APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5º edição, 2013.
- ACRE. Australian centre for Cannabinoid clinical and Research Excellence. **Prescribing Cannabis Medicine for the management of dementia**. V. 2, n.2, 2019.
- BELEM, B. et al. Uso de Canabidiol em Doenças Neurológicas. **Boletim Informativo da Farmácia Universitária do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Universidade de São Paulo**, v. 01, n. 201701, p. 1-11, Junho/ 2017.
- BONINI, S. A. et al. *Cannabis* sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**, v.227, p. 300-315, 2018.
- BITENCOURT, E.M. et al. Alzheimer's Disease: physiopathological aspects, quality of life, therapeutic strategies of physiotherapy and biomedicine. **Revista Inova Saúde**. n. 2, p. 1-20, v. 8, 2018.
- CANADA, H. **Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids**. Dried or fresh plant and oil administration by ingestion or other means Psychoactive agente. P. 1-266, 2018.
- COSTA, J. L. G. P. et al. Neurobiologia da *Cannabis*: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de *Cannabis*. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 2, p. 111-122, 2011.
- CASSANO, T. et al. From *Cannabis* sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in pharmacology**, v.11, n. 124, p. 1-10, 2020.
- CHAVES, J. C. et al. Tratamento Farmacológico e assistência psicológica na doença de Alzheimer. **Revista saúde em foco**, n. 10, p. 963-973, 2018.
- CALABRESE, E. J.; CASILLAS, A. R. Biphasic effects of THC in memory and cognition. **Stichting European Society For Clinical Investigation Journal Foundation**, v. 48; n. 5, p. 1-9, 2018.
- CUMMINGS, J. L.; TONG, G.; BALLARD, C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 67, n. 3, p. 779-794, 2019.
- FELCZAK, C. Anvisa aprova mais um produto medicinal à base de Cannabis. **Agência do Brasil**. 2021.
- FORLENZA, O. V. Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira psiquiátrica**, v. 22, n. 2, p. 87-95, 2000.

GARCEZ, M.L. et.al. Alzheimer's Disease associated with Psychiatric Comorbidities. **Anais da Academia Brasileira de ciências**. v. 87, n.2, p. 1461-1473, 2015.

GOV.BR. RESOLUÇÃO RE Nº 1.525, DE 14 DE Abril DE 2021. **Diário Oficial da União**. V.70; n.1; p.619, 2021.

ILHA, S. et al. Qualidade de vida do familiar cuidador de idosos com Alzheimer: contribuição de um projeto de extensão. **Cogitare Enfermagem**, v.17, n.2, p. 270-276, 2012.

KOZELA, E. JUKINAT, A.; VOGEL, Z. Modulation of Astrocyte Activity by Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid. **International jornal of molecular sciences**. v.18, n. 8, p. 1669, 2017.

LOPEZ, J. A. S.; GOZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G.C. Alzheimer's disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v.167, n. 13, p. 231-255, 2019.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J.M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, p. 59–70, 2018.

LEVY, C.; GALENBECK, E.; MAGID, K. *Cannabis* for symptom Managent in Older Adults. **Medical Clinics of North America**, v. 104, n.3, p. 471-489, 2020.

MAYEUX, R.; STERN, Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.2, n. 8, p. 1-18, 2012.

MINTUN, M. A. et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 18, p. 1691-1704, 2021.

MAROON, J.; BOST, J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. **Surgical neurology international**. v.9, n. 91, p. 1-13, 2017.

NETO, J. S. et al. A fitoterapia como terapêutica complementar no tratamento do Alzheimer. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 12, n. 21, p. 1-8, 2014.

NUNES, G.M. et al. Uso de Cannabis no tratamento de idosos com Alzheimer. **Revista Longevidade**. V.3, n. 11, p. 16-2021.

OLIVEIRA, L.V. et al. Fitoterapia como alternativa ao retardamento do Alzheimer. **Anais do II Congresso Brasileiro da Saúde**. p. 1-9, 2017.

OLEAS, N. M. et al. Therapeutic use of *cannabis* and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 20, n. 1, p. 1-15, 2020.

PEPRAK, K.; MCCORMACK, S. Medical Cannabis for the Treatment of Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. **Europe PMC**. 17 sep, 2019.

RUSSO, E.B. *Cannabis* Therapeutics and the future of Neurology. **Frontiers in integrative Neuroscience**, v. 12, n. 51, p. 1-11, 2018.

SANTANA, J. D.; DOURADO, S. H. A.; BIESKI, I. G. C. Potencial das plantas medicinais no tratamento de doença de Alzheimer com ênfase em cúrcuma longa. **Revista saúde viva multidisciplinar da AJES**, v.1, n.1, p.1, 2018.

SINGH, A.; AGARWAL, S.; SINGH, S. Age related neurodegenerative Alzheimer's disease: Usage of traditional herbs in therapeutics. **Neuroscience Letters**, v.717, n. 134679, p. 1-39, 2019.

SANTOS, D. A. D. **Avaliação das Possíveis Propriedades Neuroprotetoras do Extrato Metabólico de Bauhinia microstachhya Raddi e da Mistura Amirina Sobre Sistema Nervoso Central de Roedores com a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson Induzidas Quimicamente**. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, p. 1-117, 2013.

SANTOS, M. A. C. **Fitoterapia da doença de Alzheimer**. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Algarve, Portugal, p. 1-67, 2016.

THROCKMORTON, D. **Cannabis Policies For the New Decade**. FDA U.S Food & Drug administration. Januari 15, 2020.

TALAN, J. A New Monoclonal Antibody Shows Promise in Early Alzheimer's Disease. **Neurology Today**, v. 21, n. 8, p. 13-14, 2021.

TALMELLI, L. F. D. S. et al. Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 3, p.219-225, 2013.

UKMCCS.ORG. **Recommendations and Guidance on Medical Cannabis under Prescription**. February, 2021.

VELLOSO, J. C. et al. Pathophysiology in the comorbidity of Bipolar Disorder and Alzheimer's Disease: pharmacological and stem cell approaches. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 80, p. 34-53, 2018.

WHATT, G.; KARL, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. **Frontiers in Pharmacology**. v. 8, n 20, p. 1-7, 2017.