

Impacto dos canabinóides no tratamento do Alzheimer

Impact of cannabinoids in Alzheimer's treatment

DOI:10.34119/bjhrv6n3-095

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 11/05/2023

Myllena Lorrainy Soares Brito

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades Santo Agostinho (FASAVIC)

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista – Bahia, CEP: 45028-080

E-mail: lorrainysores@gmail.com

Maria Eduarda Caetano Dias

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades Santo Agostinho (FASAVIC)

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista – Bahia, CEP: 45028-080

E-mail: mariaecd00@gmail.com

Kathleen Moura Cajado Simões

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades Santo Agostinho (FASAVIC)

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista – Bahia, CEP: 45028-080

E-mail: kathleen190@gmail.com

Matheus Santos Marques

Mestre em Ética e Gestão

Instituição: Faculdades Santo Agostinho (FASAVIC)

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista – Bahia, CEP: 45028-080

E-mail: matheus.marques@vic.fasa.edu.br

RESUMO

Introdução: A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível de evolução lenta que resulta na perda de memória e vários distúrbios cognitivos, apesar dos tratamentos ainda é uma doença muito difícil para o paciente e principalmente para sua família e cuidadores. O cannabidiol (CBD) é uma substância derivada da cannabis que atua no sistema nervoso central, possuindo propriedades neuroprotetoras que atuam na cognição e o comportamento dos indivíduos. Além dos efeitos neuroprotetores, o uso da cannabis medicinal pode melhorar a concentração e a memória de curto prazo. Essas características tornaram o CBD cada vez mais pesquisado no tratamento da DA (Doença de Alzheimer). **Objetivos:** O objetivo deste estudo é realizar uma revisão integrativa a respeito dos efeitos dos canabinóides relacionando seus efeitos no tratamento do Alzheimer. **Métodos:** Este estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da literatura a respeito do impacto do tratamento à base de Cannabis em pacientes portadores da doença de Alzheimer. Foram realizadas buscas em bases de dados especializadas em ciências da saúde, LILACS e Pubmed utilizando os descritores: Cannabidiol, Tetrahydrocannabinol, Alzheimer e Tratamento. **Resultados:** Foram recuperados 12 estudos em duas bases de dados e, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 foram

incluídos nessa revisão. Discussão: O cannabidiol pode ser considerado como uma alternativa terapêutica complementar para o controle de sintomas associados a alterações neurológicas. Foi observado que o THC alterou o equilíbrio estático dos pacientes com doença de alzheimer por alterar o equilíbrio em pé (estático) e por aumentar o balanço dos pacientes em condição de olhos abertos. O THC promoveu ainda o aumento do comprimento da passada na marcha e a oscilação do tronco. Considerações finais: Os fitocanabinóides possuem propriedades neuroprotetoras em diversos distúrbios neuropsíquicos, incluindo o alzheimer. O CBG (cannabigerol), por exemplo, apresentou efeitos anti inflamatórios e o THC e o CBC (cannabichromeno) possuem atividade anticonvulsivante. Os autores reforçam a necessidade de novos estudos que possam garantir a real eficácia e benefícios da maconha em condições psiquiátricas. Apesar disso, a utilização dos canabinoides foram bem tolerados pelos pacientes, o que pode ser considerado promissor na busca por mais evidências acerca do impacto dessa substância em doenças demenciais

Palavras-chave: Cannabidiol, Tetrahydrocannabinol, Alzheimer, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is a progressive and irreversible neurodegenerative disease of slow evolution that results in memory loss and various cognitive disorders, despite treatments it is still a very difficult disease for the patient and especially for his family and caregivers. Cannabidiol (CBD) is a substance derived from cannabis that acts on the central nervous system, having neuroprotective properties that act on cognition and behavior of individuals. In addition to its neuroprotective effects, medical cannabis use can improve concentration and short-term memory. These characteristics have made CBD increasingly researched in the treatment of AD (Alzheimer's Disease). **Objectives:** The aim of this study is to carry out an integrative review regarding the effects of cannabinoids relating their effects in the treatment of Alzheimer's. **Methods:** This study is an integrative review of the literature regarding the impact of Cannabis-based treatment in patients with Alzheimer's disease. Searches were carried out in specialized databases in health sciences, LILACS and Pubmed using the descriptors: Cannabidiol, Tetrahydrocannabinol, Alzheimer and Treatment. **Results:** Twelve studies were retrieved from two databases and, after applying the eligibility criteria, 10 were included in this review. **Discussion:** Cannabidiol can be considered as a complementary therapeutic alternative to control symptoms associated with neurological disorders. It was observed that THC altered the static balance of patients with Alzheimer's disease by altering the standing (static) balance and by increasing the balance of patients in the eyes open condition. THC also promoted an increase in stride length during gait and trunk sway. **Final considerations:** Phytocannabinoids have neuroprotective properties in several neuropsychic disorders, including Alzheimer's. CBG (cannabigerol), for example, has shown anti-inflammatory effects and THC and CBC (cannabichromene) have anticonvulsant activity. The authors reinforce the need for new studies that can guarantee the real efficacy and benefits of marijuana in psychiatric conditions. Despite this, the use of cannabinoids was well tolerated by patients, which can be considered promising in the search for more evidence about the impact of this substance in dementia.

Keywords: Cannabidiol, Tetrahydrocannabinol, Alzheimer's, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) consiste em um transtorno neurodegenerativo progressivo que se manifesta pela deterioração cognitiva da memória, e é caracterizada pela piora progressiva dos sintomas, que incluem comportamentos motores inadequados, psicose, mudança da personalidade, além de alterações comportamentais, como agressividade, ansiedade, agitação, apatia e alucinações. A DA é caracterizada por níveis baixos de acetilcolina (ACh) e acúmulo de β -amilóide ($A\beta$) no cérebro. Apesar dos tratamentos ainda é uma doença muito difícil para o paciente e principalmente para sua família. (BARBOSA et al, 2020; MOOKO et al. 2021; FERREIRA, 2016).

Devido a fisiopatologia da doença é possível observar uma redução expressiva na qualidade de vida dos idosos portadores, uma vez que a perda de memória dificulta o vínculo social, afetivo e familiar, além de promover uma sobrecarga emocional e física aos cuidadores. As alterações cognitivas causadas pela DA desencadeiam vários sentimentos tanto no idoso quanto em seus cuidadores, como a impotência, desamparo, fragilidade e falta de perspectiva para o futuro, além da perda de autonomia para cuidar de si e permitir as relações sociais e familiares (INOUYE et al., 2010).

A capacidade funcional e a perda da autonomia entre idosos com Doença de Alzheimer podem estar relacionadas a presença da bradicinesia e sedentarismo, que associados a falta de estímulo e da ausência de uma vida ativa, favorecem a maiores chances do desenvolvimento da tríade, queda-fratura-dependência, o que leva a muitos idosos a diminuir sua qualidade de vida (ASSIS; CAMACHO, 2016).

Com a transição epidemiológica que ocorre no Brasil houve um aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) em detrimento das doenças infectocontagiosas, devido a melhora nas condições econômicas, sociais e culturais do país. Tais melhorias resultaram no aumento da expectativa de vida, que por sua vez culminou no predomínio de morbidades progressivas, sem possibilidade de cura e que são influenciadas por fatores genéticos, comportamentais, de idade e gênero (HOLANDA et al., 2012).

À medida que a expectativa de vida se torna mais elevada, pode ser observado um aumento da prevalência das demências, sendo a de maior ocorrência a Doença de Alzheimer (DA). O curso da doença pode variar entre 5 e 10 anos, além disto a expectativa de vida pode reduzir em 50% (FERNANDES; ANDRADE, 2017).

Até 2050, espera-se que o número de pessoas que vivem com demência triplique, de 50 milhões para 152 milhões. E entre as pessoas que desenvolvem Doença de Alzheimer, quase seis milhões delas vivem em países de baixa e média renda. O custo anual com a DA é estimado

em US\$ 818 bilhões, o que equivale a cerca de mais de 1% do produto interno bruto no mundo, sendo estes custos diretamente relacionados aos custos médicos, assistência social e cuidados informais (perda de renda dos cuidadores) (OPAS, 2017).

Apesar da DA não ter cura, pode ser tratada e quanto mais rápido identificar a doença, menor a chance de evolução. Os tratamentos atuais para DA atualmente são questionáveis sobre sua eficácia pois atualmente aliviam somente os sintomas, e não impede sua progressão, além, de estarem relacionados a vários efeitos colaterais. As opções de tratamento existentes são farmacologias e não farmacológicas, as farmacológicas incluem drogas como os inibidores da acetilcolinesterase, além de ansiolíticos, antipsicóticos ou antidepressivos. As opções não farmacológicas são a fisioterapia e a terapia ocupacional para estimular o cérebro e a memória, contudo essas opções limitam apenas ao retardo da doença e não a sua melhora. Apesar dos medicamentos ajudarem a aliviar alguns sinais e sintomas, tais como agitação, ansiedade, depressão, confusão e insônia, esses medicamentos são eficazes apenas para um número limitado de pacientes e por pequenos períodos (COSTA et. al., 2019; CAZARIM et al., 2016).

Apesar dos medicamentos ajudarem a aliviar alguns sinais e sintomas, tais como agitação, ansiedade, depressão, confusão e insônia, esses medicamentos são eficazes apenas para um número limitado de pacientes e por pequenos períodos. Os efeitos colaterais desses medicamentos podem ser prejudiciais, incluindo parkinsonismo induzido por fármacos (MERRITT, 2002; CAZARIM et al., 2016).

As opções não farmacológicas são a fisioterapia e a terapia ocupacional para estimular o cérebro e a memória, contudo essas opções limitam apenas ao retardo da doença e não a sua melhora. (COSTA et. al., 2019).

Pela necessidade de novas terapêuticas buscou-se outra solução para o tratamento da DA e o Cannabis é hoje uma das principais drogas estudadas para uma nova estratégia de tratamento. A primeira referência encontrada sobre a utilização da cannabis sativa em 2.700 a.C na farmacoterapia do imperador chinês Shen-Nung, onde ele recomendava a mesma no tratamento da malária, dores reumáticas e ciclos menstruais irregulares e dolorosos, a cannabis tem seus efeitos comprovados contra doenças como epilepsia, ansiedade, depressão, doença de Parkinson, esclerose múltipla e cefaleia, primeiramente foi bastante usado para fins recreativos e se tornou ilegal devido a fatores políticos e econômicos, nos dias atuais está se descobrindo novos usos para a cannabis (GROSSO, 2020).

A cannabis é classificada em duas espécies; a C. sativa que possui alta contração de THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) e a C. indica com porcentagem maior de cannabidiol (CBD), atualmente existe mais de 60 tipos diferentes de canabinoides farmacologicamente ativos, o

THC tem efeito depressor do sistema nervoso central podendo trazer risco para a saúde, o CBD e responsável pela atividade anticonvulsivante e foi recentemente liberada pela ANVISA, sob controle e prescrição médica (LIM et al., 2017; CARVALHO et al., 2021).

O cannabidiol (CBD) é uma substância derivada da *cannabis* que atua no SNC, possuindo propriedades neuroprotetoras que auxiliam a melhorar a cognição e o comportamento dos indivíduos. O Conselho Regional de Medicina traz o cannabidiol como um dos 80 canabinóides presentes na planta *Cannabis sativae* que não produz os efeitos psicoativos típicos da planta. (IZZO et al., 2009; HOLLISTER, 1973; SANTOS et al., 2012).

O uso da Cannabis sativa como recurso terapêutico da DA, resultou no crescimento das pesquisas sobre o efeito farmacológico da cannabis. O derivado da Cannabis sativa, CBD tem mostrado que é eficaz em diversas patológicas, incluindo distúrbios neuro cognitivo. O CBD tem ação inibidora de acetil-colinesterase e butirilcolinesterases, que trazem uma ação protetora das células e inibidora do estresse oxidativo, além de estimular a neurogenese do hipocampo. A junção de THC+CBD é mais eficaz do que somente o CBD ou o THC quando administrados isoladamente (LESZCO, M. et al, 2021; MOOKO, T., et al. 2021; KIM, S, H., et al. 2019).

É de suma importância uma revisão integrativa para demonstrar os conhecimentos existentes sobre o uso terapêutico da Cannabis no tratamento de pacientes portadores da doença de Alzheimer. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre os canabinóides, relacionando seus efeitos no tratamento do Alzheimer.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da literatura a respeito do impacto do tratamento à base de Cannabis em pacientes portadores da doença de Alzheimer. A coleta dos dados iniciou-se a partir da pergunta investigadora “Quais os efeitos da cannabis em pacientes com doença de Alzheimer?”. A partir de então, a pesquisa se desenvolveu em cinco etapas subsequentes: 1) busca dos artigos científicos nas bases de dados selecionadas, 2) seleção dos dados, 3) extração dos dados, 4) avaliação dos estudos considerados segundo os critérios de elegibilidade, 5) interpretação dos dados que foram extraídos, 6) resumo dos principais aspectos dos trabalhos, 7) discussão dos estudos considerados aptos após etapas de avaliação.

O levantamento dos dados eletrônicos deste trabalho ocorreu nas bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Pubmed (*National Library of Medicine; National Institutes of Health*). Foram considerados como critérios de inclusão, artigos publicados na íntegra, publicados de 2013 a 2023, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram incluídos ainda estudos de revisão sistemática, metanálises,

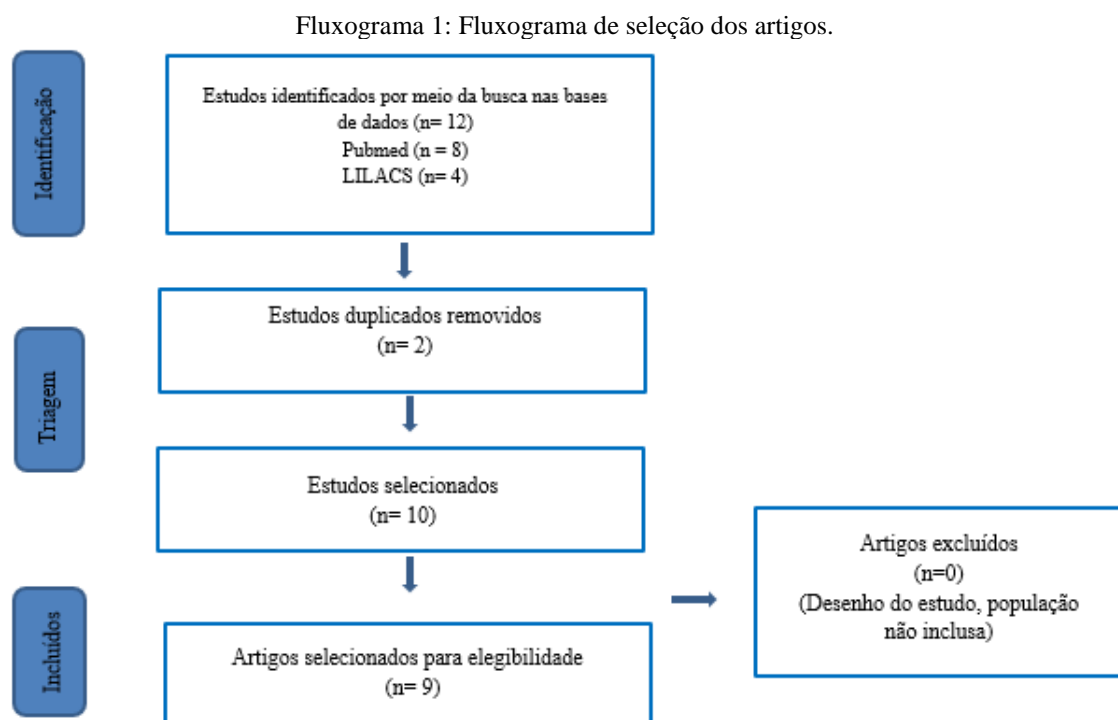
ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos e retrospectivos. Foram desconsideradas revisões narrativas, revisões integrativas, estudos de conclusão de curso, como teses e dissertações, cartas editoriais e trabalhos que não discutiram os efeitos da cannabis em pacientes portadores de Alzheimer.

Como forma de facilitar a localização dos estudos nas bases de dados, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), aplicados ao LILACS e o *Medical Subject Headings Section* (MeSH) aplicado ao Pubmed. Os DeCs utilizados foram: “Cannabidiol”, “Tetrahydrocannabinol”, “Alzheimer” e “Tratamento”. Os MeSH foram aplicados ao Pubmed a partir das respectivas traduções em língua inglesa “*Cannabidiol*”, “*Tetrahydrocannabinol*”, “*Alzheimer's*” and “*Treatment*”. As palavras-chave foram pareadas com a utilização do operador booleano AND.

Após a coleta, os dados foram organizados em *Microsoft® Office Excel 2013* em uma tabela com itens de acordo com a estruturação de cada artigo, incluindo ano de publicação, autoria, desenho do estudo, objetivo, característica da população e principais resultados. O fluxograma 1 representa as etapas de seleção dos estudos para discussão deste trabalho.

3 RESULTADOS

O fluxograma 1 representa a síntese de seleção dos estudos incluídos nesta revisão integrativa.



Fonte: Brito, et al., 2023.

4 RESULTADOS

O quadro 1 representa o resumo das características dos estudos considerados aptos a serem discutidos nesta revisão integrativa.

Quadro 1: Síntese das características dos estudos incluídos.

Ano	Autoria	Desenho do estudo	Objetivo	Principais resultados
2020	Stone et al.	Revisão sistemática	Reunir os resultados sobre os efeitos neuroprotetores do ácido tetrahydrocannabinólico, tetrahydrocannabivarina, ácido canabidiólico, canabidivarina, canabicromeno (CBC) , ácido canabicromênico (CBCA), canabicromevarina (CBCV), canabigerol (CBG) , ácido canabigerólico (CBGA), canabigerivarina (CBGV), ácido canabigerovarínico (CBGVA), ácido canabicromevarínico (CBCVA), ácido canabidivarínico (CBDVA) e canabinol (CBN).	Todos os fitocannabinóides testados possuem algum grau de atividade neuroprotetora. Mais estudos são necessários para avaliar a atividade neuroprotetoras desses compostos.
2020	Charernboon et al.	Revisão sistemática	O presente estudo teve como objetivo examinar as evidências sobre a eficácia dos canabinóides no tratamento da demência.	Um estudo usou dronabinol 5 mg/dia para direcionar os sintomas anoréxicos da demência, que tiveram um impacto positivo no peso. Os resultados de dois ensaios que investigaram a eficácia do tetrahydrocannabinol (THC) 1,5-4,5 mg/dia para o tratamento da agitação não indicaram diferenças significativas entre o THC e o placebo. O estudo mais recente relatou melhora significativa na agitação usando nabilona em 1-2 mg/dia. No entanto, os níveis de evidência desses agentes foram classificados como baixo e muito baixo devido ao pequeno tamanho da amostra e questões metodológicas. Não havia estudos disponíveis que investigassem o uso de canabinóides para moderar os sintomas cognitivos na demência.
2015	Elsen et al.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Estudar a eficácia e a segurança de tetrahydrocannabinol (THC) oral em baixa dose no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos relacionados à demência (NPS).	O THC oral de 4,5 mg diários não mostrou benefício no NPS, mas foi bem tolerado, o que acrescenta um conhecimento valioso à escassa evidência sobre o THC na demência. O perfil de eventos adversos benignos dessa dosagem permite estudar se doses mais altas são eficazes e igualmente bem toleradas.
2019	Sugarman et al.	Estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos.	Investigar a viabilidade da administração de galantamina a indivíduos com transtorno por uso de cannabis (CUD) e os efeitos da galantamina na cognição.	Não houve diferenças significativas nas variáveis demográficas e basais entre os grupos (galantamina vs. placebo). Não houve efeitos adversos significativos da galantamina. A abstinência e o desejo por cannabis diminuíram continuamente ao longo do estudo. Vimos evidências de uma melhora modesta nos resultados cognitivos durante o período de 10

				<p>dias, exemplificada por um aumento estatisticamente significativo nas medidas de inibição da resposta (aumento do tempo médio de reação na tarefa de sinal de parada) e uma tendência de melhora nas medidas de atenção (aumentou RVP A'), para ambos os grupos. As análises não mostraram, no entanto, um efeito principal significativo para interações de tratamento ou tratamento por tempo.</p>
2021	Kuharic et al.	Ensaio clínicos randomizado (ECR)	Determinar a eficácia e segurança dos canabinóides para o tratamento da demência.	<p>Não se pôde ter certeza se os canabinóides têm algum efeito benéfico ou prejudicial na demência. Se houver benefícios dos canabinóides para pessoas com demência, os efeitos podem ser muito pequenos para serem clinicamente significativos. Ensaio com potência adequada e metodologicamente robustos com acompanhamento mais longo são necessários para avaliar adequadamente os efeitos dos canabinóides na demência.</p>
2016	Wilkinson et. al	Revisão sistemática	Examinar a força da evidência da eficácia da maconha e outros canabinóides para essas indicações psiquiátricas.	<p>Até agora, nenhum ECR examinou a eficácia da maconha para o transtorno de Tourette, TEPT ou doença de Alzheimer. Estudos de qualidade inferior examinaram a eficácia da maconha, Δ^9-tetraidrocanabinol e nabilona; a força da evidência para o uso de canabinóides para essas condições é muito baixa no momento. As consequências da exposição crônica a canabinóides incluem tolerância, dependência e abstinência. O uso precoce e persistente de maconha tem sido associado ao surgimento de psicose. A maconha prejudica a atenção, a memória, o QI e a capacidade de dirigir.</p>
2020	Stone et al.	Revisão sistemática	Reunir e resumir todos os dados atuais sobre o potencial neuroprotetor de fitocannabinóides que não sejam Δ^9 -THC e CBD.	<p>Apesar da falta de estudos disponíveis nesta área, foi descoberto que todos os fitocannabinóides testados apresentaram propriedades neuroprotetoras em uma variedade de distúrbios. O CBG e seus derivados apresentaram efeitos anti-inflamatórios significativos e foram particularmente eficazes em modelos de doença de Huntington. CBDV, Δ^9-THCV e CBC foram eficazes como agentes anticonvulsivantes, enquanto o CBN exibiu atividade antioxidante e o Δ^9-THCA teve efeitos anti-inflamatórios. O CBG e o Δ^9-THCA, como o CBD, medeiam seus efeitos anti-inflamatórios por meio do PPARγ (Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama).</p>
2017	Elsen et al.	Estudo randomizado controlado por placebo	Avaliar os benefícios do THC em sintomas motores estáveis associados a demência	<p>O THC promoveu ainda o aumento do comprimento da passada na marcha e a oscilação do tronco. Não foram observadas quedas durante o período estudado. Os autores concluíram que, o THC na dose de 3mg por dia pode apresentar efeitos benéficos na mobilidade, além de ter apresentado boa tolerabilidade entre os pacientes</p>
2021	Sánchez et al.	Revisão sistemática	Revisar relatos de aplicações terapêuticas com o uso de derivados de cannabis	<p>O conhecimento atual sugere que os canabinóides parecem ser uma nova alternativa para combater a dor e outros sintomas que não</p>

			ênfatizando o papel que os canabinóides desempenham, e, afim de compreender o provável uso terapêutico desta planta e sua derivados.	respondem ou respondem parcialmente ao tratamento medicamentoso clássico. O escopo das drogas canabinóides parece variar de uso paliativo a fins terapêuticos. Novas linhas de pesquisa apontam para um provável efeito antitumoral, o que abriria uma alternativa para o tratamento do câncer; no entanto, mais evidências são necessárias neste campo. Assim, os canabinóides parecem promissores em uma ampla gama de entidades patológicas.
--	--	--	--	---

Fonte: Brito, et al., 2023.

5 DISCUSSÃO

Em revisão sistemática, Stone et al. (2020) discutiram acerca do efeito neuroprotetor do ácido tetrahydrocanabinólico, tetrahydrocanabivarina, CBC, CBCA, CBCV, [CBG](#), CBGA, CBGV, CBGVA, CBCVA, CBDVA e do canabinol . Esses fitocannabinóides são capazes de promover ação antioxidante e de atuar de forma anti inflamatória a nível de Sistema Nervoso Central (SNC). Foi observado que todos os fitocannabinóides testados apresentam algum grau de atividade neuroprotetora, entretanto, são necessários novos estudos que possam compreender o real efeito neuroprotetor destas substâncias e ainda, seus efeitos em combinações (STONE et al., 2020).

Charenboon et al. (2020) também examinaram as evidências acerca da eficácia dos canabinóides no tratamento da demência. Foi registrado que o THC (tetrahydrocanabinol) quando administrado na dose de 1,5 a 4,5 mg/dia não apresenta diferenças significativas no controle de agitação entre o grupo que faz uso da substância e o grupo placebo. Já a administração de 1 a 2 mg/dia de nabilona foi capaz de promover melhora da agitação. Foi relatado ainda efeito positivo do uso de 5mg/dia de dronabinol para controle da demência, com impacto positivo no peso dos pacientes. Apesar dos resultados encontrados, os autores afirmam a baixa disponibilidade de evidências que possam sustentar o uso dos canabinóides no controle dos sintomas cognitivos em pacientes demenciais (CHARERNBOON et al., 2020).

Os resultados das pesquisas de Kuharic et al. (2021) corroboram que não há evidência concreta acerca dos benefícios ou malefícios dos canabinóides na demência. Os autores determinaram a eficácia e a segurança dos canabinóides para o tratamento da demência em revisão sistemática. A análise de 126 participantes com doença de alzheimer revelou que, é incerto se os canabinóides são prejudiciais ou benéficos no tratamento do alzheimer quando comparado ao grupo placebo. Um estudo evidenciou sedação importante com nabilona em comparação com placebo. A pesquisa reforça que, os estudos controlados por placebo disponíveis possuem tamanho amostral muito pequeno, entretanto, utilizando o método

GRADE de análise, o risco de viés é considerado baixo ou muito baixo (KUHARIC et al., 2021).

Em revisão sistemática, Wilkinson et al. (2016) investigaram acerca das evidências disponíveis acerca da utilização da maconha e outros canabinóides para indicações psiquiátricas, como a doença de alzheimer. A utilização crônica de canabinóides pode promover tolerância, abstinência e dependência. Além disso, está associada ao desenvolvimento de psicose entre os usuários, prejudicando em áreas de memória, atenção e capacidade de direção locomotiva. Os autores reforçam a necessidade de novos estudos que possam garantir a real eficácia e benefícios da maconha em condições psiquiátricas (WILKINSON et al., 2016).

Elsen et al. (2015), em estudo randomizado duplo cego controlado por placebo, avaliaram a eficácia e a segurança do THC (tetrahydrocannabinol) oral em baixa dose no tratamento de sintomas neuropsíquicos associados a demência. A avaliação foi realizada baseada na análise dos sinais vitais, eventos adversos e aplicação da escala de avaliação de sintomas neuropsiquiátricos (*Neurophychiatric Inventory- NPI*). Os autores afirmaram que, não foram observados benefícios na utilização do THC na dose de 4,5 mg por dia. Apesar disso, a utilização da medicação foi bem tolerada pelos pacientes, o que pode ser considerado promissor na busca por mais evidências acerca do impacto dessa substância em doenças demenciais (ELSEN et al., 2015).

Um novo estudo randomizado duplo cego foi realizado por Elsen et al. (2016) para avaliar os benefícios do THC em sintomas motores estáveis associados a demência. Foram recrutados 18 pacientes com idade média de 77 anos, alocados em dois grupos, para receber 1,5mg de THC oral duas vezes ao dia e placebo por três seguidos intercalados por 4 dias. Foi observado que, o THC alterou o equilíbrio estático dos pacientes com doença de alzheimer por alterar o equilíbrio em pé (estático) e por aumentar o balanço dos pacientes em condição de olhos abertos. O THC promoveu ainda o aumento do comprimento da passada na marcha e a oscilação do tronco. Não foram observadas quedas durante o período estudado. Os autores concluíram que, o THC na dose de 3mg por dia pode apresentar efeitos benéficos na mobilidade, além de ter apresentado boa tolerabilidade entre os pacientes (ELSEN et al., 2017).

Nessa perspectiva, o cannabidiol pode ser considerado como uma alternativa terapêutica complementar para o controle de sintomas associados a alterações neurológicas. Derivados da *cannabis*, como o CDB podem promover o alívio de sintomas motores e não motores, especialmente em fases ainda iniciais de tratamento, sem eventos adversos significativos (RODRIGUÉZ et al., 2023).

Sánchez et al. (2021) revisaram os relatos das aplicações terapêuticas com o uso de derivados da *cannabis* enfatizando o uso terapêutico da planta. Os efeitos do cannabidiol foram considerados promissores e considerados como alternativa para combater a dor, náuseas, vômito de pacientes em quimioterapia que respondem de forma parcial ao tratamento convencional. No alzheimer, as evidências disponíveis demonstram menor força biológica (SÁNCHEZ et al., 2021).

Em revisão sistemática, Stone et al. (2020) reuniram os dados atuais acerca do potencial neuroprotetor dos fitocanabinóides. Foi discutido que, os fitocanabinóides possuem propriedades neuroprotetoras em diversos distúrbios neuropsíquicos, incluindo o alzheimer. O CBG (canabigerol), por exemplo, apresentou efeitos anti inflamatórios e o THC e o CBC (canabicromeno) possuem atividade anticonvulsivante. Foi concluído que, os fitocanabinóides e terpenos presentes na planta *cannabis* podem apresentar efeito neuroprotetor (STONE et al., 2020).

A galantamina é um inibidor de Acetilcolinesterase (AChEI) muito utilizado também no manejo de transtornos neurocognitivos associados com a doença de alzheimer. Em estudo randomizado duplo cego, Sugarman et al (2019) avaliaram 30 indivíduos com transtorno por uso de *cannabis* e os efeitos da galantamina na cognição desses pacientes. Os pacientes alocados em dois grupos em que o grupo 1 foi randomizado para receber 8mg por dia de galantamina durante um período de 10 dias para comparação com o grupo placebo. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos galantamina e o placebo e não foram associados efeitos adversos importantes no grupo galantamina (SUGARMAN et al., 2019).

Sugarman et al. (2019) registraram ainda um impacto positivo modesto durante dez dias, devido a uma tendência de melhora nas medidas de atenção. Além disso, a abstinência e o desejo por *cannabis* foram diminuídas de forma contínua com o decorrer da pesquisa. Os autores ressaltam que, as análises não demonstram efeito para intenção de tratar (SUGARMAN et al., 2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fitocanabinóides possuem propriedades neuroprotetoras em diversos distúrbios neuropsíquicos, incluindo o alzheimer. O CBG (canabigerol), por exemplo, apresentou efeitos anti inflamatórios e o THC e o CBC (canabicromeno) possuem atividade anticonvulsivante. Os autores reforçam a necessidade de novos estudos que possam garantir a real eficácia e benefícios da maconha em condições psiquiátricas. Apesar disso, a utilização dos canabinoides foram bem tolerados pelos pacientes, o que

pode ser considerado promissor na busca por mais evidências acerca do impacto dessa substância em doenças demenciais. Em estudos futuros, sugere-se a realização de pesquisas que possam analisar o real efeito dos canabinoides em pacientes diagnosticados com doença de alzheimer e ainda, o impacto da utilização da substância longo prazo.

REFERÊNCIAS

ASSIS CRC, CAMACHO ACLF. Qualidade de vida dos idosos com doença de alzheimer: uma revisão integrativa. **Rev enferm UFPE** on line. 2016; Recife, 10(Supl. 4):3631-45.

BOSNJAK KUHARIC, Dina; MARKOVIC, Domagoj; BRKOVIC, Tonci; et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2021, n. 9, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34532852/>>.

CAZARIM, M. S; MORIGUTI, J, C; OGUNJIMI, A, T; PEREIRA, L, R, L. Perspectivas para o tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sobre substâncias farmacológicas promissoras. **São Paulo Med. J.** vol.134 no.4 São Paulo jul./ag. 2016.

CFM - Conselho Federal de Medicina. **CFM nº 2.113/2014**. Disponível em: <<https://portal.cfm.org.br/cannabidiol/motivos.php>>.

CHARERNBOON, Thammanard; LERTHATTASILP, Tiraya; SUPASITTHUMRONG, Thitipon. Effectiveness of Cannabinoids for Treatment of Dementia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Clinical Gerontologist**, v. 44, n. 1, p. 16–24, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186469/>>.

COSTA, B. G. L. et. al. Métodos não farmacológicos para o tratamento do alzheimer: uma revisão integrativa. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro** 2019.

ELSEN, Geke A H van den *et al.* Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. **Neurology** ., [S. l.], v. 84, n. 23, p. 2338-46, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972490/>

ELSEN, Geke Ah van den *et al.* Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. **J Psychopharmacol** ., [S. l.], v. 31, n. 2, p. 184-191, 22 maio 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27624148/>

FERNANDES JSG, ANDRADE MS. Revisão sobre a doença de alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. **Psic., Saúde & Doenças**. 2017; 18(1): 131-140.

FERRARI, Marcelo; ROMANINI, Aline Puzzi; PYRICH, Beatriz Cavalheiro; et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Rev. bras. neurol**, p. 17–32, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1010037>>.

FERREIRA A, P. M. et al. Doença de Alzheimer. **Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem**, Volume 02, Número 2, dez. 2016.

FLORES, Leandro Ebling; ZAMIN, Lauren Lúcia. Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Cannabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças

neurodegenerativa. **Rev. Ciênc. Méd. Biol. (Impr.)**, p. 224–229, 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1343950>>.

GROSSO, A. F. Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. **J Hum Growth Dev**. 2020.

HOLANDA ITA, et al. Idosos com Alzheimer: um estudo descritivo. **Rev. Rene**. 2012; 13(3):582-89.

KIM, S. H. et al. A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease – Focusing on CBD, THC. **J Pharmacopuncture**. Dezembro 2019.

LESZCO, M; MEENRAIAN, S. Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease. University of Szczecin, **Department of Psychology, ul. Krakowska 69, 71-017 Szczecin, Poland**. 2021.

LIM, K; SEE, Y. M; LEE, J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. **Clin Psychopharmacol Neurosci**. 2017 Nov; 15(4): 301–312.

MOOKO, T. et al. Cannabis Sativa L. Flower and Bud Extracts Inhibited In vitro Cholinesterases and b-Secretase Enzymes Activities: Possible Mechanisms of Cannabis Use in Alzheimer. **Disease Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, 2021. 17.

NOUYE K, et al. Influência da doença de Alzheimer na percepção de qualidade de vida do idoso. **Rev. esc. enferm. USP**. 2010; 44(4): 1093-1099

OPAS, 2017. Demência: número de pessoas afetadas triplicará nos próximos 30 anos. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/7-12-2017-demencia-numero-pessoas-afetadas-triplicara-nos-proximos-30-anos>

PLANCARTE-SÁNCHEZ, Ricardo; MANSILLA, Armando; DE LOS REYES-PACHECO, Víctor Alfonso; et al. Therapeutic applications based on cannabinoids action. **Gaceta Médica de México**, v. 155, n. 3, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132019000300012>.

SOFÍA, Laura; ELIZABETH, Alejandra ; ARMANDO, Alberto. Uso de cannabidiol para el control de síntomas refractarios en síndromes convulsivos y enfermedades neurodegenerativas. **Alerta (San Salvador)**, p. 78–85, 2023. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1413719>>.

STONE, Nicole L.; MURPHY, Alexandra J.; ENGLAND, Timothy J.; et al. A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 19, p. 4330–4352, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7484504/>>.