



O potencial terapêutico do Cannabidiol na doença de Alzheimer

The therapeutic potential of Cannabidiol in Alzheimer's disease

El potencial terapéutico del Cannabidiol en la enfermedad de Alzheimer

Priscila Ferreira de Sousa¹, Alysson Sarmiento Rodrigues¹, Amanda Sanssão Costa², Anne Nadielly da Costa Oliveira¹, Danyel Freitas Xavier Pereira¹, Francisca Clarice da Conceição Silva², Luanny dos Santos Barbosa¹, Rafael Ramos Medrado Silva², Rafiza Ribeiro dos Santos², Rodrigo Daniel Alves da Silva².

RESUMO

Objetivo: Descrever e apresentar a importância do Cannabidiol no uso terapêutico na doença de Alzheimer (DA). **Revisão bibliográfica:** A DA é a forma mais comum de demência, está entre as doenças incuráveis e é classificada como neurodegenerativa. Patologia que se dá início quando algumas proteínas se instalam no sistema nervoso central e começam a desenvolver atividades fisiológicas de forma inapropriada ocorrendo a perda progressiva de neurônios em algumas regiões do cérebro. O uso terapêutico do cannabidiol no tratamento da DA, tem eficácia como um agente neuro protetor, anti-inflamatório e antioxidante, adiando o efeito gradual da doença. As doses do Cannabidiol Fitocanabinóide (CDB) reduzem o acúmulo de uma proteína no cérebro chamada beta-amiloide, que é o principal culpado pelo surgimento do Alzheimer, visto que esta proteína afeta as sinapses e sinalizam para as células da inflamação do neurônio, fazendo com que essas células sejam destruídas. **Considerações finais:** De acordo com pesquisas realizadas sobre a atuação do cannabidiol em doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) o CBD tem a capacidade de diminuir os sintomas do DA.

Palavras-chave: Cannabidiol, Doença de Alzheimer, Fitocanabinoide.

ABSTRACT

Objective: To describe and present the importance of Cannabidiol in the therapeutic use in Alzheimer's disease (AD). **Bibliographic review:** AD is the most common form of dementia, is among the incurable diseases and is classified as neurodegenerative. Pathology that begins when some proteins are installed in the central nervous system and begin to develop physiological activities inappropriately, with progressive loss of neurons in some regions of the brain. The therapeutic use of cannabidiol in the treatment of AD is effective as a neuroprotective, anti-inflammatory and antioxidant agent, postponing the disease. Doses of the phytocannabinoid Cannabidiol (CBD) reduce the accumulation of a protein in the brain called beta-amyloid, which is the main culprit in the onset of Alzheimer's, as this protein affects the synapses and signals to the neuron's inflammation cells, causing these cells to be destroyed. **Final Considerations:** According to research carried out on the role of cannabidiol in diseases of the Central Nervous System (CNS), CBD has the ability to reduce the symptoms of AD.

Keywords: Cannabidiol, Alzheimer's disease, Fitocanabinoide.

¹ Faculdade Anhanguera, Barra do Corda - MA.

² Unidade de Ensino Superior do Centro Maranhense (UNICENTRO), Barra do Corda - MA.

RESUMEN

Objetivo: Describir y presentar la importancia del Cannabidiol en el uso terapéutico en la enfermedad de Alzheimer (EA). **Reseña Bibliográfica:** La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, se encuentra entre las enfermedades incurables y se clasifica como neurodegenerativa. Patología que se inicia cuando algunas proteínas se instalan en el sistema nervioso central y comienzan a desarrollar actividades fisiológicas de forma inadecuada, con pérdida progresiva de neuronas en algunas regiones del cerebro. El uso terapéutico del cannabidiol en el tratamiento de la EA es efectivo como agente neuroprotector, antiinflamatorio y antioxidante, posponiendo el efecto gradual de la enfermedad. Las dosis del Fitocannabinoide Cannabidiol (CBD) reducen la acumulación de una proteína en el cerebro llamada beta-amiloide, que es la principal culpable de la aparición del Alzheimer, ya que esta proteína afecta las sinapsis y envía señales a las células de inflamación de la neurona, provocando que estas células ser destruido. **Consideraciones finales:** Según investigaciones realizadas sobre el papel del cannabidiol en enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC), el CBD tiene la capacidad de reducir los síntomas de la EA.

Palabras clave: Cannabidiol, Enfermedad de Alzheimer, Fitocannabinoide.

INTRODUÇÃO

Distúrbios neurológicos são comuns e caracterizados como anomalias elétricas, estruturais e bioquímicas que lesam o sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP), causando uma vasta gama de sintomas clínicos, como paralisia completa ou parcial, enfraquecimento muscular, perda de sensibilidade, convulsões, habilidades cognitivas fracas e distúrbios neurológicos normais em pacientes com doença de Huntington, epilepsia, esclerose múltipla (EM), doença de Parkinson e a doença de Alzheimer (DA). Estima-se que cerca de 25% da população irá desenvolver um ou mais distúrbios neurológicos em alguma fase da vida (YOUSAF M, et al., 2022).

O Alzheimer é a forma mais normal de demência, seguida de comprometimento cognitivo constante em idosos. Está entre as doenças incuráveis e é classificada como neurodegenerativa. Devido ao avanço da doença os sintomas vão se agravando promovendo a morte das células cerebrais, reduzindo a capacidade de se relacionar socialmente, influenciando na personalidade, memória, orientação, linguagem, além de causar sintomas depressivos, ansiedade, alucinações, delírios e até agressividade (BITTES YP et al., 2021; YANG S, et al., 2022).

No que se diz respeito a sintomatologia da DA, são apontadas três fases: a inicial onde ocorrerá a perda de memória recente entre outras características, a fase intermediária onde ocorrerá a dificuldade motora de raciocínio e linguagem, que acontece geralmente de dois a dez anos após o início da doença e por fim o estágio terminal, que é possível notar a alta rigidez muscular, podendo levar o mesmo há um estado vegetativo (SANTOS VRT, et al., 2022). A DA já afetou mais de 50 milhões de pessoas, espera-se que este número ultrapasse cerca de 150 milhões de indivíduos nos próximos 40 anos. O avanço da doença é lento, ainda não se sabe ao certo a causa desta doença, porém há algumas características perceptíveis antes do surgimento dos sintomas com prejuízos na memória e funções cognitivas (BITTES YP, et al., 2021; YANG S, et al., 2022).

A principal forma de tratamento para a DA é o farmacológico. Na atualidade os principais medicamentos utilizados são os Inibidores de Acetilcolinesterase (I-ChE) que agem nos transtornos cognitivos, comportamentais e psicológicos de demência (SILVA RRG, et al., 2021).

A planta *Cannabis Sativa*, bastante conhecida como “maconha”, é bastante utilizada ao longo da história para fins recreativos, por causa do seu efeito psicoativo e terapêutico. Seu uso terapêutico na DA tem eficácia como um agente neuro protetor, anti-inflamatório e antioxidante, diminuindo o efeito progressivo da doença (SILVA AS, et al., 2018; BITTES YP, et al., 2021).

Há bastante tempo a planta *Cannabis Sativa* tem sido reconhecida pelo seu potencial na aplicação médica em vários tipos de doença que estão relacionadas ao SNC. Na atualidade, o potencial terapêutico dos extratos desta planta, tem sido o foco de inúmeros grupos de pesquisa em todo o mundo. Os últimos estudos envolvendo os estratos do delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o cannabidiol (CBD), são grandes potenciais

no controle de náuseas produzidas durante o tratamento de quimioterapia, estimulantes do apetite, pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), alterações na cognição e memória, euforia e depressão (ARAGÃO JA, et al., 2022). Assim, o objetivo desse trabalho foi descrever e apresentar a importância do CDB no uso terapêutico do Alzheimer.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Conceitos Básicos da Doença de Alzheimer

A demência é um sintoma clínico de uma doença progressiva que acomete o cérebro causando deterioração da capacidade cognitiva afetando a memória, o intelecto, habilidades sociais e funcionais. Se apresenta com uma série de sintomas, que incluem: depressão, esquecimento, agressividade, distúrbios do sono, entre outros. Sua etiologia manifesta-se em duas categorias: degenerativa: que acomete processos fisiopatológicos intrínsecos ao SNC, que envolve a produção de proteínas desnecessárias e não degenerativas, que são adquiridas como demências secundárias que estão ligadas à falência vascular, endócrina e traumática (ARAGÃO JA, et al., 2022). Existe uma ampla atrofia em todas as regiões do cérebro envolvidas na função intelectual, tornando-se incluso o córtex cerebral, córtex entorrinal e hipocampo (OLIVEIRA GM, et al., 2021).

O Alzheimer está relacionado com o declínio cognitivo e funcional que está associado à idade, tornando-se uma das principais causas de morte. É uma doença devastadora e neurodegenerativa irreversível caracterizada pelo comprometimento comportamental, marcado por placas extracelulares β -amilóide, emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFT), neuroinflamação e neurodegeneração, que é diagnosticada pelo comprometimento da memória e foi descoberta por Alois Alzheimer em 1906 (LOPEZ JAS, et al., 2019; ALALI S, et al., 2021; COLES M, et al., 2022).

A DA normalmente se inicia com déficits leves de memória com episódios de curto prazo, aprendizado, comunicação e orientação espacial. No estágio mais moderado da doença, os déficits de atenção começam a prejudicar a vida cotidiana, com dificuldades de se alimentar, se vestir e além do descontrole emocional. Já nos estágios finais da DA, haverá o comprometimento da capacidade cognitiva, com agravos e prejuízos na fala, reconhecimento facial, que por consequente o paciente se torna dependente de cuidados 24 por dia (WATT G e KARL T, 2017).

Uma vez que, é de grande importância evidenciar que a DA não se apresenta do mesmo modo para todas as pessoas, porque existem fatores de riscos que influenciam na forma que o Alzheimer se manifesta, por esse motivo não há uma única causa da doença, mais em algumas pessoas existe a maior probabilidade de desenvolver a DA do que outros indivíduos. Embora existam diversos tipos de manifestações e causas, o progresso do Alzheimer tem um padrão que é determinado em três fases: inicial, intermediária e grave (OLIVEIRA GM, et al., 2021).

Durante a fase inicial ocorrerá lapsos de memória, mudanças de comportamento, dificuldade de direção, mudança de humor e relutância em fixar novas informações. Na fase intermediária haverá a perda da memória, modificações no humor, dependência física em algumas atividades comuns do dia a dia, confusão mental e esquecimento do vocabulário. Já na fase final ou grave o paciente se torna um dependente físico total, comprometendo a fala, o andar, aparecimento de infecções, o não reconhecimento de ninguém, nem a si mesmo (OLIVEIRA GM, et al., 2021).

Esta patologia se dá início quando algumas proteínas se instalam no sistema nervoso central e começam a desenvolver atividades fisiológicas de forma inapropriada. Os desenvolvimentos destas proteínas são tóxicos nos neurônios e entre os espaços que existem entre eles. Consequentemente pela decorrência da toxicidade, irá ocorrer a perda progressiva de neurônios em algumas regiões do sistema nervoso central. As características neuropatológicas da DA são conhecidas pelo aumento das placas extracelulares contendo β -amilóide (A β), ou melhor, Placas Senis (SPs) e emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs) (BARBOSA MGA, et al., 2020; ALALI S, et al., 2021).

O fator de risco mais comum da DA é a idade avançada, embora esta não seja uma definição fixa. Além disso, doenças cardiovasculares, estilo de vida pouco saudável, sexo feminino, estão associados a um risco potencial de demência. Intervenções em alguns fatores de risco são consideradas de grande relevância, mesmo que a maior parte da carga de demência não possa ser evitada (SCHELTENS P, et al., 2021).

Até o momento não há um tratamento curativo para o Alzheimer, no entanto, no Brasil o Sistema Único de Saúde (SUS), que são centros de tratamento de doenças neurodegenerativas, só são oferecidos tratamentos paliativos, com o uso e medicações nos quais possuem a finalidade de atrasar a evolução dos sintomas da DA (BARBOSA MGA, et al., 2020).

Tratamento Farmacológico

Embora o aumento da nossa compreensão sobre o mecanismo da doença, os atuais tratamentos desenvolvidos para a DA favorecem apenas benefícios terapêuticos limitados. No momento há quatro medicamentos aprovados e disponíveis no mercado, três deles são inibidores da acetilcolinesterase (I-ChE) (ristagmina, donepezil e galatamina) e o antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (memantina) (WATT G e KARL T, 2017). Na atualidade os principais medicamentos utilizados na DA são os I-ChE e seu uso é baseado no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença, onde acontece a morte dos neurônios em regiões do cérebro referentes a memória. Por causa da complexidade da patogênese da DA, o desenvolvimento de novos medicamentos é de grande desafio para a indústria farmacêutica e a ciência (BARBOSA MGA, et al., 2020; SILVA RRG, et al., 2021).

Os medicamentos aprovados e desenvolvidos para a DA, agem no SNC, para conseguir atravessar a barreira hematoencefálica é de grande desafio, pois muitos destes fármacos não conseguem atravessar esta barreira, por que filtram o que entra no SNC, que por consequente afeta a biodisponibilidade de medicamentos neuroterapêutico (SILVA RRG, et al., 2021). Uma nova abordagem terapêutica está sendo estudada pela indústria farmacêutica, juntamente com os centros de pesquisa, que é o uso do cannabidiol, uma vez que é um CBD não psicoativo que tem propriedades anti-inflamatórias, antioxidante e neuroprotetoras, além de ser uma boa opção de tratamento para a DA (BARBOSA MGA, et al., 2020).

O Sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinoide (SEC), em meio às várias complicações envolvidas na fisiopatologia da DA, tem sido nas últimas décadas despertado uma atenção de muitos pesquisadores ao redor do mundo. O SEC exerce, no SNC, um considerável papel como regulador de funções de cognição, controle de apetite e analgesia. Acredita-se que os canabinoides endógenos são capazes de mediar mudanças adaptativas na estrutura e nas funções do SNC, modulando, potencializando e inibindo as funções sinápticas do cérebro (ARAGÃO JA, et al., 2022).

O SEC, está envolvido na capacidade de resposta da plasticidade sináptica. A grande presença do receptor SEC primário no receptor CB1 no hipocampo e no córtex, é um dos principais fatores responsáveis pelos efeitos psicotrópicos e cognitivos ligados a cannabis. Efeitos adversos foram observados após a utilização da maconha e canabinoides sintéticos. A capacidade de aprendizagem e da memória foram relatados em alguns estudos envolvendo principalmente indivíduos jovens (ABATE G, et al., 2021).

Nos últimos anos, a modulação do SEC surgiu como um método potencialmente atraente para o tratamento da DA. Com a ativação dos receptores CB1 e CB2, mostrou efeitos neuroprotetores benéficos a saúde do paciente, havendo a redução de deposição de β -amilóide e a fosforilação de tau. Além do mais que doses baixas de THC trazem vários efeitos benéficos ao induzir a neurogênese do hipocampo e diminuir a toxicidade de $A\beta$ em camundongos, assim como em outros sintomas relacionados à demência em estudos clínicos e pré-clínicos (ABATE G, et al., 2021).

Os canabinoides e seus Benefícios na DA

Há muito tempo, as plantas são utilizadas com fins medicinais e terapêuticos para vários tratamentos de diversas doenças, pelo seu potencial e seu efeito curativo. A OMS, notificou que cerca de 80% da população

do mundo necessitam do uso de plantas medicinais como uma alternativa de tratamento, cura, prevenção e outros cuidados básicos relacionados com a saúde do paciente. Entre os diversos tipos de plantas medicinais encontra-se o Cannabidiol que é bastante conhecido pelo seu potencial terapêutico. A Cannabis é uma das drogas recreativas mais utilizadas no mundo, dados indicam que cerca de 183 milhões de pessoas utilizaram a cannabis em 2015, que corresponde cerca de 3,8% da população mundial (UNODC, 2017; BEZERRA LR, et al., 2020).

Os primeiros textos que foram documentados sobre os benefícios medicinais da maconha mencionam um manual chinês por volta de 2700 aC. Há várias décadas, a comunidade científica investigou as propriedades químicas dos princípios ativos do extrato da maconha, que ultimamente, a sua atenção foi mais voltada para o entendimento do mecanismo biológico envolvendo vários efeitos diferentes. A maconha (ou Cannabis sativa) inclui cerca de 500 compostos distintos, nas quais 120 são identificados como fitocanabinoides, que inclui vários tipos e estruturas químicas e propriedades farmacológicas (ABATE G, et al., 2021).

Os canabinoides são potenciais agentes para a investigação no tratamento da demência. Alguns estudos indicam que pacientes que utilizam esta substância têm efeitos positivos com relação a distúrbios neurológicos. No mundo existem três classes desta planta, os canabinoides de ervas (fitocanabinóides), derivados da planta cannabis (*Cannabis Sativa*), canabinoides endógenos que são produzidos em corpos de animais e humanos e canabinoides sintéticos feitos em laboratório. Estas substâncias atuam exercendo seu efeito em dois tipos de receptores específicos, o CB1 e CB2, no sistema canabinoide endógeno (HOWLETT AC, et al., 2002; KUHARIC DB, et al., 2021).

Em toda a parte do corpo humano existe receptores canabinoide 1, sendo que sua concentração é maior no cérebro. Esta substância é mais comum no sistema e atuam na coordenação motora, sono, emoções, humor, fome, memória, entre outros. Há muitas formas de administrar o CBD no paciente, que pode ser utilizada na forma de solução oleosa, spray nasal ou comprimido, sendo que este composto só deve ser utilizado com a prescrição de um médico responsável. Entretanto, os receptores canabinoide 2 são mais predominantes no sistema imunológico, onde afetam a dor e inflamação (FRAZÃO HT, et al., 2022).

Os receptores CB1 são encontrados no sistema nervoso central e periférico, onde normalmente interferem na inibição da liberação constante de diferentes neurotransmissores, sua ativação afeta a cognição, memória, controle da função motora e induz a perda ou ausência de sensibilidade à dor (PERTWEE RG, et al., 2010).

Os receptores CB1 também atuam regulando processos como a produção exagerada de glutamato que por consequente causa estresse oxidativo, podendo danificar ou neurônios causando a neurodegeneração, além de também o composto ser encontrado em tecidos periféricos, onde atuam desempenhando um papel importante no balanço energético e no metabolismo (SILVESTRI C e DI MARZO V, 2013). Os receptores CB2 atuam modulando a migração de células imunes e liberação de citocinas. Acredita-se que os receptores CB2 estão envolvidos na neuroproteção, assim, reduzindo a neuroinflamação. A neurodegeneração é a causa mais comum dos vários tipos de demência; logo, os efeitos neuroprotetores dos canabinoides são capazes de retardar a progressão deste tipo de doença (EHRHART J, et al., 2005; PERTWEE RG, et al., 2010).

A planta *Cannabis Sativa* contém em sua estrutura cerca de 60 diferentes canabinoides farmacologicamente ativos (fitocanabinóides), identificados até o momento, cujo o Δ^9 THC, que é o principal composto psicoativo da planta e o CDB, composto não psicoativo, que está atualmente sendo bastante estudado pelas suas características neuroprotetoras (COORAY R, et al., 2020).

O THC é o composto com mais abundância entre os mais de 500 componentes extraídos da maconha, sendo o principal composto psicoativo da cannabis, além de ter uma grande afinidade para os receptores CB1 e CB2, no entanto, a maioria dos efeitos psicoativos do THC está relacionada com a ativação dos receptores CB1 (ABATE G; UBERATI D e TAMBARO S, 2021). O THC mostrou-se de amplo espectro sobre os efeitos que podem ser potencialmente benéficos no bloqueio ou prevenção da DA. A título de exemplo, o THC tem atividade de agregação anti- $A\beta$ em estudos in vitro. Além disso, o THC inibe a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) de forma mais eficiente do que os medicamentos que já foram aprovados no tratamento da DA (ABATE G, et al., 2021). O THC extraído da planta *Cannabis Sativa*, em pessoas com DA

e outras causas de demência se mostrou eficaz melhorando sintomas não cognitivos, comportamentais, psicológicos da demência e agitação. Seu uso com doses de até 4,5 mg deste composto por dia é bem tolerado (COLES M, et al., 2022).

O THC, é um dos principais e mais potentes canabinoides responsáveis pelos efeitos psicoativos da *Cannabis sativa*. É um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, além de ser um composto que é rapidamente absorvido pelo organismo, por sua característica lipofílica, que tem a capacidade de atravessar com facilidade a barreira hematoencefálica. Seu mecanismo de ação é responsável pela redução da toxicidade glutamatérgica (neurotransmissor excitatório do SNC), por meio da ativação dos receptores CB1, que estão presentes em grande parte no tecido cerebral, assim, diminuindo o influxo de cálcio através de canais de cálcio dependentes de voltagem (ARAGÃO JA, et al., 2022).

Porém, estudos mostram que tratamentos com a combinação dos compostos canabinoides de THC e CBD, são capazes de produzir resultados terapêuticos e menos efeitos adversos do que se eles estivessem isolados. Por exemplo, o CBD pode se opor aos efeitos adversos do THC, que incluem intoxicação e sedação (COLES M, et al., 2022). O CBD também é uma substância extraída da planta *Cannabis Sativa* que é conhecida popularmente como maconha, que nela contém propriedades sedativas que agem diretamente no SNC. Seu uso terapêutico no tratamento da DA tem eficácia como um agente neuro protetor, anti-inflamatório e antioxidante, adiando o efeito gradual da doença (SILVA AS, et al., 2018; BITTES YP, et al., 2021).

As doses acumuladas de CBD reduzem o acúmulo de uma proteína no cérebro chamada de β -amiloide, que é o principal culpado pelo surgimento do Alzheimer, visto que esta proteína afeta as sinapses e sinalizam para as células da inflamação no neurônio, fazendo com que essas células seja, destruídas (SILVA AS, et al., 2018; BITTES YP, et al., 2021). O CBD provou ser um grande protetor contra a neurotoxicidade mediada por A β e a neurotoxicidade ativada por micróglia, reduzindo a produção de A β e conseqüentemente melhorando a viabilidade celular (WATT G e KARL T, 2017).

Em meados de 2017, pesquisadores produziram um estudo que avaliasse a ação do Cannabidiol no Alzheimer, experimentos comprovam que o CBD atua protegendo as células denominadas PC12, de ação nociva do peptídeo A β , principal causador dessa doença. E outros estudos o CBD também se demonstrou eficaz na indução da proteína percussora de amiloide, assim reduzindo a produção de A β (BEZERRA LR, et al., 2020; COLES M, et al., 2022). Além do mais o CBD em estágios iniciais da doença demonstrou-se um potencial terapêutico revertendo o dano causado pelo peptídeo A β , no entanto em estágios finais desta patologia, a memória pode ser preservada, no entanto, a geração da placa A β não é capaz de ser evitada (BEZERRA LR, et al., 2020).

Pesquisas sugerem que os tratamentos com canabinoides que inclui o CBD podem produzir melhores resultados e poucos efeitos adversos. O CBD pode ter atuação como um eliminador de espécies reativas de oxigênio (ROS), inibir a peroxidação lipídica, inibir a apoptose de neurônios, além de ter um efeito neuroprotetor mais forte do que antioxidantes comuns. É imperativo no cérebro de pacientes com esta doença e pode atuar como um alvo terapêutico (BHUNIA S, et al., 2022; COLES M, et al., 2022). Afinal o número de pacientes com demência vem crescendo de forma gradual e a previsão é que chegue a cerca de 81,1 milhões em 2040. Além do mais, o Ministério da Saúde e Bem-Estar tem a estimativa que cerca de 10% da população com 65 anos ou mais sofrerá de demência em até 2025. Porém, até o momento não há um tipo de tratamento sólido para curar a DA e os medicamentos atuais apontam principalmente em atrasar a demência e recuperar os sintomas (KIM SH, et al., 2019). Logo, cientistas realizam estudos para oferecer uma base de tratamento da demência utilizando a cannabis, que na atualidade é ilegal em alguns países, mais é bastante conhecida pela sua eficácia contra a neuroinflamação, enquanto se faz necessário um método eficaz para tratar a demência, que está gradativamente se tornando um problema social (KIM SH, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados nesta pesquisa bibliográfica relatam sobre as vantagens do uso do Cannabidiol no tratamento do Alzheimer, o que indica que esta substância tem um grande potencial terapêutico e é uma

alternativa para o tratamento desta doença. A sua atuação em doenças do SNC o CBD tem a capacidade de diminuir os sintomas do DA, porém, com tantos benefícios esta planta contém características tóxicas, podendo ocorrer efeitos indesejáveis e risco a saúde do paciente. É de grande importância ressaltar que o indivíduo que optar pelo uso desta substância, precisará percorrer uma longa trajetória de processos burocráticos para conseguir a permissão para a utilização deste produto.

REFERÊNCIAS

1. ABATE G, et al. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. *Biology*, 2021; 10: 542.
2. ALALI S, et al. Cannabidiol inhibits tau aggregation in vitro. *Cells*, 2021; 10(12): 3521.
3. ARAGÃO JA, et al. O uso de Delta-9-Hidrocanabinol (THC) e Cannabidiol (CBD) no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. Editora Científica Digital, 2022; 1: 51-66.
4. BARBOSA MGA, et al., O uso do composto canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer. *Research, Society and Development*, 2020; 9(8): e442986073.
5. BEZZERA LR, et al. Medicamento derivado da maconha: canabidiol e seus efeitos no tratamento de doenças do sistema nervoso. *Brazilian Journal of Development*, 2020; 6(12): 94755-94756.
6. BHUNIA S, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review. *Front Pharmacol.*, 2022; 13: 989717.
7. BITTES YP, et al. Uso dos canabinóides no tratamento de pessoas portadoras de Alzheimer. *Revista*, 2021; 10(Esp.2): 887-99.
8. COLES M, et al. Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease. *Front Neurosci.*, 2022; 16: 962922.
9. COORAY R, et al. Current aspects of the endocannabinoid system and targeted THC and CBD phytocannabinoids as potential therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's diseases: a review. *Mol Neurobiol.*, 2020; 57(11): 4878-4890.
10. EHRHART J, et al. Stimulation of CB2 suppresses microglial activation. *Journal of Neuroinflammation*, 2005; 2: 29.
11. ESCRITÓRIO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE DROGAS E CRIME (UNODC). World Drug Report 2017. Análise e mercado de medicamentos à base de plantas. Opiáceos, cocaína, maconha.
12. FRAZÃO HT, et al. O uso de cannabis medicinal em portadores de transtornos psiquiátricos: uma revisão da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 20: e11076.
13. HOWLETT AC, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, 2002; 54(2): 161-202.
14. KIM SH, et al. A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease – Focusing on CBD, THC. *Journal of Pharmacopuncture*, 2019; 22(4): 225-230.
15. KUHARIC DB, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2021; 9(9): CD012820.
16. LOPEZ JAS, et al. Chapter 13 – Alzheimer's disease. *Handbo of Clinical Neurology*, 2019; 167: 231-255.
17. OLIVEIRA GM, et al. Uso medicinal de canabinoides no tratamento da doença de Alzheimer. *Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT*, 2021; 1.
18. PERTWEE RG, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacological Reviews*, 2010; 62(4): 588-631.
19. SANTOS VRT, et al. O uso da cannabis no tratamento do Alzheimer. *Research, Society and Development*, 2022; 11(7): 28711729889.
20. SCHELTENS P, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021; 397(10284): 1577-1590.
21. SILVA AS, et al. A maconha nas perspectivas contemporâneas: benefícios e malefícios. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, 2018; 9(2): 786-795.
22. SILVA RRG, et al. Farmacologia do mal de Alzheimer: melhoria dos efeitos adversos e perspectivas futuras. *Revista Multidebates*. 2021; 5(3).
23. SILVESTRI C e DI MARZO V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metabolism*, 2013; 17(4): 475-90.
24. WATT G e KARL T. *In vivo* evidence for therapeutic properties of Cannadiol (CBD) for Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.*, 2017; 8: 20.
25. YANG S, et al. Cannabidiol enhances microglial beta-amyloid peptide phagocytosis and clearance via vanilloid Family type 2 channel activation. *National Library Of Medicine*, 2022; 23(10): 5367.
26. YOUSAF M, et al. Neuroprotection of cannabidiol, its synthetic derivatives and combination preparations against microglia-mediated neuroinflammation in neurological disorders. *Molecules* 2022; 27(15): 4961.