**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**
**CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS**
**CURSO DE MEDICINA**

**DAVID RIBEIRO DIAS**

# AVALIAÇÃO CONTEXTUAL DO POTENCIAL DE APLICABILIDADE TERAPÊUTICA DOS FÁRMACOS DERIVADOS DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

JOÃO PESSOA - PB
2022

**DAVID RIBEIRO DIAS**

# AVALIAÇÃO CONTEXTUAL DO POTENCIAL DE APLICABILIDADE TERAPÊUTICA DOS FÁRMACOS DERIVADOS DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba.

**Orientadora**: Profa. Dra. Maísa Freire Cartaxo Pires de Sá

JOÃO PESSOA - PB

2022

**Catalogação na publicação Seção de Catalogação e Classificação**

D541a Dias, David Ribeiro.

Avaliação contextual do potencial de aplicabilidade terapêutica dos fármacos derivados do canabidiol no tratamento da doença de alzheimer / David Ribeiro Dias.

- João Pessoa, 2022.
21 f.

Orientação: Maísa Freire Cartaxo Pires De Sá.TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

CDU

Elaborado por JOFRANY DAYANA PESSOA FORTE - CRB-677/15

DAVID RIBEIRO DIAS

# AVALIAÇÃO CONTEXTUAL DO POTENCIAL DE APLICABILIDADE TERAPÊUTICA DOS FÁRMACOS DERIVADOS DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em: 20/05/2022

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Maísa Freire Cartaxo Pires de Sá (Orientadora)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Prof. Dr. Jacicarlos Lima de Alencar
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Prof. Dr. Diego Nunes Guedes
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

# AVALIAÇÃO CONTEXTUAL DO POTENCIAL DE APLICABILIDADE TERAPÊUTICA DOS FÁRMACOS DERIVADOS DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Contextual evaluation of the potential of therapeutic applicability of cannabidiol-derived drugs in the treatment of alzheimer's disease

Evaluación contextual del potencial de aplicabilidad terapéutica de los medicamentos derivados del cannabidiol en el tratamiento de la enfermedad de alzheimer

David Ribeiro Dias[1]*


## RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma análise correlacional entre a sintomatologia presente na doença de Alzheimer e sua atenuação face ao uso de terapêutica à base de fármacos canabinoides. **Revisão bibliográfica:** A doença de Alzheimer caracteriza-se pelo progressivo acometimento de funções neurocognitivas do indivíduo, ocorrendo desde perda de memória recente - em fase inicial da doença - até o comprometimento da maior parte da cognição e da capacidade motora - em estágios patológicos mais avançados -, sendo necessário a implementação de abordagens terapêuticas capazes de abrandar a sintomatologia da doença e limitar seu ritmo de progressão. Hodiernamente, como alternativa aos fármacos majoritariamente empregados no tratamento da doença de Alzheimer, verifica-se a viabilidade de terapêuticas pautadas no uso de canabinoides, de modo que têm sido cada mais destrinchados os mecanismos de ação, potenciais terapêuticos e riscos associados à administração de tal classe medicamentosa. **Considerações finais:** Por meio do crescente detalhamento analítico acerca das características dos canabinoides - e do chamado sistema endocanabinoide -, consubstancia-se, cada vez mais, a viabilidade de seu emprego no tratamento de patologias como a doença de Alzheimer, ponderando-se, continuamente, os benefícios fisiopatológicos e as limitações inerentes a tal terapêutica, de modo a propiciar aos pacientes acometidos um tratamento viável e eficaz.


**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Canabidiol; Tratamento Farmacológico.


## ABSTRACT

**Objective:** To carry out a correlational analysis between the symptoms present in Alzheimer's disease and its attenuation with the use of cannabinoid-based therapy. **Bibliographic review:** Alzheimer's disease is characterized by the progressive impairment of the individual's neurocognitive functions, ranging from recent memory


[1] Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa-Paraíba. *E-mail: dvdrbrdias@gmail.com

loss - in the initial phase of the disease - to the impairment of most cognition and motor capacity - in more advanced pathological stages -, requiring the implementation of therapeutic approaches capable of slowing down the symptoms of the disease and limiting its rate of progression. Nowadays, as an alternative to the drugs mostly used in the treatment of Alzheimer's disease, the feasibility of therapies based on the use of cannabinoids has been verified, so that the mechanisms of action, therapeutic potentials and risks associated with the administration of such a drug class have been increasingly unraveled. **Final considerations:** Through the increasing analytical detail about the characteristics of cannabinoids - and the so-called endocannabinoid system -, the feasibility of their use in the treatment of pathologies such as Alzheimer's disease is increasingly substantiated, considering, continuously, the pathophysiological benefits and the limitations inherent to such therapy, in order to provide the affected patients with a viable and effective treatment.

**Keywords:** Alzheimer Disease; Cannabidiol; Drug Therapy.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Realizar un análisis correlacional entre los síntomas presentes en la enfermedad de Alzheimer y su atenuación con el uso de terapia basada en cannabinoides. **Reseña bibliográfica:** La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones neurocognitivas del individuo, que van desde la pérdida de memoria reciente - en la fase inicial de la enfermedad - hasta el deterioro de la mayor parte de la capacidad cognitiva y motora - en estadios patológicos más avanzados -, requiriendo la implementación de enfoques terapéuticos capaces de ralentizar los síntomas de la enfermedad y limitar su tasa de progresión. En la actualidad, como alternativa a los fármacos mayoritariamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se ha comprobado la viabilidad de terapias basadas en el uso de cannabinoides, de forma que se conozcan los mecanismos de acción, potenciales terapéuticos y riesgos asociados a la administración de dicha clase de fármacos. han sido cada vez más desentrañados. **Consideraciones finales:** A través del creciente detallismo analítico sobre las características de los cannabinoides - y del llamado sistema endocannabinoide -, se fundamenta cada vez más la factibilidad de su uso en el tratamiento de patologías como la enfermedad de Alzheimer, considerando, continuamente, los beneficios fisiopatológicos y las limitaciones inherentes a dicha terapia, con el fin de proporcionar a los pacientes afectados un tratamiento viable y eficaz.

**Palabras Clave**: Enfermedad de Alzheimer; Cannabidiol; Terapia con Fármacos.

---

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO ..... 6**

**2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ..... 8**

**2.1 Caracterização sintomatológica preponderante na doença de Alzheimer .8**

**2.2 Análise dos principais fármacos utilizados na terapêutica medicamentosa da doença de Alzheimer ..... 11**

**2.3 O potencial de utilização terapêutica de fármacos derivados do canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer ..... 13**

**3 CONSIDERAÇÕES FINAIS ..... 16**

**REFERÊNCIAS ..... 17**

## 1 INTRODUÇÃO

Apesar dos expressivos avanços da medicina contemporânea, diversas patologias ainda apresentam limitações significativas no que se refere à efetividade do leque de opções terapêuticas disponíveis. Tal contexto, pode ser verificado, por exemplo, no que concerne à Doença de Alzheimer (DA), cujas possibilidades de tratamento atuais são limitadas, devido à baixa eficácia e terapia predominantemente sintomatológica.

A sintomatologia da DA é diagnosticada primeiramente aos serem observados esquecimento de coisas do cotidiano, mesmo que o indivíduo tenha acabado de efetuar a atividade em questão, como por exemplo a ingestão de medicamentos ou a alimentação. Nesse sentido, como a doença se desenvolve de modo progressivo, a tendência é que episódios de esquecimento se tornem mais frequentes, envolvendo mais situações; dessa maneira, ao apresentar esquecimento na modalidade moderada, o paciente pode ter impacto negativo na sua cognição, necessitando, cada vez mais de ajuda externa, uma vez que fica impossibilitado de realizar algumas atividades, mesmo que básicas, como realizar sua higiene pessoal, sozinho (CROUS-BOU *et al.*, 2017).

Além de tal sintomatologia pertinente, ainda pode ser detectada na DA, de acordo com Gómez (2016), outros distintos sintomas característicos além da amnésia: perda ou diminuição da fala; perda da cognição; e perda de coordenação motora.

O tratamento farmacológico da DA não se consubstancia no escopo da cura patológica, é pautado apenas na progressão da doença e na garantia de uma melhor qualidade de vida para o paciente. Dessa maneira são dois os tipos de fármacos utilizados: inibidores de colinesterase e antagonista do receptor NMDA.
(MACHADO, 2021).

Os inibidores da colinesterase possuem atuação nas enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) - sendo estas as principais responsáveis pela dissociação do neurotransmissor acetilcolina (ACh) - durante a sinapse. Deve-se salientar os baixos níveis de ACh no cérebro de portadores de DA (MACHADO, 2021). Desse modo, ao ser inibida a colinesterase, há um bloqueio destas enzimas, o que possibilita a disposição de ACh no decorrer da sinapse. São exemplos de fármacos que atuam como inibidores da colinesterase na DA: Donepezilo, Tacrina, Galantamina e Rivastigmina (MACHADO, 2021).

Os receptores NMDA são ionotrópicos e metabotrópicos que atuam na ativação do cálcio (Ca2+). Ao existir alteração em tais receptores, provoca-se a concentração de glutamato - aminoácido do SNC que atua como excitador cerebral - no sangue, desse modo, buscando a homeostase, a fisiologia corporal entende necessário o bombeamento de glutamato para os neurônios (MACHADO, 2021). Em consequência, há uma hiperativação dos receptores NMDA, a qual desencadeia estresse mitocondrial devido à grande concentração de cálcio; tal estresse desencadeia aumento de radicais livre, e, por conseguinte, a fosforilação oxidativa e a apoptose neuronal. A fim de impedir a estimulação do receptor utilizam-se medicamentos como, por exemplo, a memantina, um antagonista do receptor NMDA (MACHADO, 2021).

Em conformidade com Pinto e Cipriano (2015), até a década de 1990, o arcabouço científico dos pesquisadores brasileiros sobre canabinoides era pautado na sua ação lipofílica (característica que consiste na facilidade na passagem de molécula por membranas celulares), de modo que não havia, ainda, evidências empíricas que sugerissem que os efeitos de tais moléculas no organismo humano se realizavam por meio por receptores neuronais específicos. Contudo, após o incremento científico de novas análises laboratoriais focadas no tetrahidrocanabinol (THC), compreendeu-se que tal molécula, bem como outras derivadas da *Cannabis sativa* possuem receptores neuronais próprios.

De acordo com Falco *et al.* (2016), o uso de medicamentos à base de canabidiol apresenta respostas positivas no tratamento da DA, de modo que ele figura como poderoso anti-inflamatório e antioxidante, incidindo, assim, diretamente na apresentação sintomatológica típica da DA tendo sido observadas melhoras sintomatológicas consubstancialmente ligadas ao retorno parcial de memórias, estabilização comportamental, diminuição neurodegenerativa e, consequentemente, progresso cognitivo.

Dessa forma, a presente revisão narrativa possui o escopo de realizar uma análise bibliográfica, por meio da literatura médica atualmente estabelecida, acerca da preponderância do uso de fármacos derivados de canabidiol para a terapêutica da DA. Outrossim, objetiva-se, então, consubstanciar uma pormenorização expositiva no que tange à possibilidade de se incluir os fármacos canabinoides no rol de opções terapêuticas efetivas ao tratamento da DA, ponderando-se os detalhes funcionais relacionados aos seus mecanismos de ação, sua estrutura neurofisiológica, bem como seus eventuais riscos e benefícios gerais.

# 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## 2.1 Caracterização sintomatológica preponderante na doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada como uma patologia neurodegenerativa que evolui gradualmente e evidencia-se, preponderantemente, através da degeneração cognitiva, afetando, principalmente, a memória do paciente (GONTIJO, 2017). Nesse sentido, os pacientes acometidos por DA possuem um declínio cognitivo em decorrência de inflamação em células do cérebro, de modo que cada vez que é atingido, o cérebro fica deficiente de uma de suas funções primordiais (CARDOSO, 2019).

Verifica-se que a DA possui uma evolução lenta e não possui cura definitiva, podendo haver um controle terapêutico por meio da oferta de medicamentos para tratamento paliativo, sendo utilizados para reduzir a evolução sintomática, não havendo, porém, prognóstico de cura atualmente (GATTO, 2020). A sintomatologia funcional mais comum da DA apresenta-se por alterações no comportamento do indivíduo, impulsividade e redução da coordenação motora, observando-se, concomitantemente, a ocorrência por outras eventuais neuropsicopatologias, como mudanças na personalidade, incidência de sintomas de transtorno depressivo e/ou de ansiedade, além de quadros de alucinação e psicose (COUTO, 2019).

A etiologia de tal patologia ainda não é totalmente definida, mas atribuem-se fatores ou predisposições genéticas para o seu desenvolvimento. Bioquimicamente, a DA se dá por uma disfunção proteica do sistema nervoso central, no qual há a produção de proteínas celulares disformes, as quais se associam de forma disfuncional aos neurônios, que acabam passando por uma intoxicação e se deteriorando. Os locais mais atingidos do sistema nervoso central pela deformidade proteica são o hipocampo - sendo ele responsável, entre outras funções, pelo processo de criação e organização das memórias - e o córtex cerebral - através do qual o ser humano desenvolve e estrutura suas funções linguísticas, a memória, o pensamento e a capacidade de formular raciocínio (MONTEIRO *et al*., 2019).

O acometimento pela DA, de acordo com Alonso (2019), se dá em face da existência de glicose reativa no cérebro, a qual possui grande possibilidade de ocasionar comportamento atípico de oligodendrócitos, astrócitos e micróglia,

possibilitando, assim, o desencadeamento de processo de inflamação neural decorrente de excesso de proteínas.

Em estudos relacionados à prevalência de DA e à sua possível afetação em relação ao córtex temporal, foram observadas incidências de placas neurais que passaram por sintetização pelas proteínas beta-amiloides. Ainda, proteínas tau hiperfosforiladas, as quais são fundamentais para a formulação estrutural de neurônios, foram encontradas sob o aspecto de neurofibrilas, o que pode corroborar as alterações funcionais evidenciadas (FERRER, 2012).

A proteína tau, caracteriza-se como uma proteína associada aos microtúbulos em que o seu gene encontra-se no cromossoma. A mencionada proteína possui um papel essencial na manutenção da estrutura das células neuronais (SIQUEIRA, 2020).

Na DA, a proteína tau tende a passar por fosforilação - a qual desencadeia a alteração da proteína no local responsável pela ligação ao microtúbulo - regulada por quinases e fosfatases como o glicogénio sintase-cinase 3β (GSK-3β) e a quinase dependente de ciclina 5 (CDK5) (SIQUEIRA, 2020).

A hiperfosforilação se dá quando há um desequilíbrio entre quinases e fosfatases, o que ocasiona novas estruturas químicas capazes de produzir toxicidade nas células e neuroinflamação devido à ativação da microglia. A hiperfosforilazação da proteína tau na DA origina emaranhados neurofibrilares, os quais prejudicam as sinapses e afetam diretamente as mitocôndrias das células neuronais, ocasionando a perda da memória (SIQUEIRA, 2020).

Associado a isto, ainda se entende que o processo inflamatório cerebral relacionam-se à progressão da DA. No tocante à neuroinflamação, associa-se sua prevalência à ativação de células do sistema nervoso central - como a micróglias -, as quais alimentam-se por fagocitose da proteína beta-amiloide, de modo a, consequentemente, serem liberadas no organismo citocinas de caráter inflamatório. Também se observa a liberação de aminoácidos, como o glutamato, em associação à grande carga de oxigênio, podendo vir a desencadear reações tóxicas e hiper oxidação cerebral (PAPASSOTIROPOULOS, 2000).

De acordo com Izquierdo *et al.* (2015), na primeira fase da DA pode-se visualizar a seguinte sintomatologia: mudança de humor, dificuldade em realizar atividades mais complexas, perda de orientação de tempo e espaço, dificuldade de guardar informações recentes e redução na capacidade de concentração.

Já em relação à fase moderada da doença, Izquierdo *et al.* (2015), aponta uma sintomatologia expandida: toda a cognição do indivíduo é afetada, fazendo-o necessitar do auxílio de terceiros para a realização de suas atividades funcionais; há, também, um agravamento na perda da memória.

No tocante à fase severa da DA, observa-se a deterioração da cognição, de modo que o indivíduo não possui memória de eventos passados nem de eventos recentes, bem como não consegue realizar atividades básicas da vida cotidiana. (IZQUIERDO *et al.*, 2015).

Observa-se que a DA figura como uma das principais patologias que podem ocasionar quadros de demência - o que, consequente, leva à perda de habilidade social e intelectual - haja vista que tal distúrbio atua na degeneração de células cerebrais, de modo a causar-lhes a morte e, por conseguinte, a diminuição da capacidade funcional cerebral (POLTRONIERE, CECCHETTO, SOUZA, 2011).

Didaticamente, com o escopo de incrementar a estrutura organizacional das alterações ocasionadas pela DA, a doutrina majoritária classifica-as em duas seções: as modificações da estrutura bioquímica; e as alterações nos neurotransmissores. No que tange às mudanças estruturais, destacam-se a formação de emaranhados neurofibrilares, lesões sinápticas, destruição de neurônios, formação de blocos neuríticos e metamorfoses metabólicas amiloides. Já no que concerne às alterações relacionadas aos sistemas neurotransmissores consubstanciam-se por meio de alterações estruturais de caráter patológico, que se dão sistematicamente, de modo desordenado, no organismo dos indivíduos portadores de DA (NOBELI *et al.,* 2017).

É um fato importante que a DA consiste em uma patologia de âmbito neuronal, macroscopicamente caracterizada pelo alongamento dos sulcos corticais e dos ventrículos cerebrais, alterações estas que podem ser facilmente identificadas através de exames de imagem, como tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Ademais, a DA não deve ser interpretada como um processo natural do envelhecimento humano, mas sim como uma doença de repercussões significativas na vida do paciente, necessitando de acompanhamento multiprofissional (NOBELI *et al.,* 2017).

Sob o panorama laboratorial, ao serem analisados cérebros de portadores de DA, em exame macroscópico, foram observadas atrofias na área do córtex e na área frontal do cérebro. Além disso, através de exames microscópicos pode-se observar degenerações sinápticas e neuronais - principalmente no córtex cerebral - decorrentes

de alterações diversas: angiopatia amiloide; emaranhados neurofibrilares; e defeitos estruturais em placas senis (LINDEBOOM, WEINSTEIN, 2004).

O diagnóstico clínico da DA pode ser realizado através de critérios de exclusão. Dessa forma, no processo de investigação diagnóstica, preconiza-se a realização de avaliação psiquiátrica e laboratorial, a fim de se constatar eventuais quadros depressivos e/ou indícios de alteração cognitiva, bem como se averiguar a adequabilidade dos níveis séricos de vitamina B12 e o funcionamento normal da tireoide (FROTA *et al.,* 2011).

Para dar início ao protocolo de tratamento da DA, mesmo sem um diagnóstico conclusivo, o profissional médico deve pautar-se em alguns requisitos importantes no paciente: constatação clínica de uma suspeita diagnóstica de DA, a qual caracteriza-se, pormenorizadamente, através de presença de sinais demenciais, afetando mais de uma área de cognição, além da observância de falha progressiva da memória - devendo-se obter, nesse caso, pontuação entre 8 a 24 do teste cognitivo intitulado mini exame de estado mental. Ainda, deve-se proceder a apreciação de exames laboratoriais e de imagem que visem descartar a possibilidade de outras patologias que possam vir a interferir no estado mental do indivíduo (NITRINI *et al.,* 2005).

Além da apresentação sintomática básica e da realização de exames complementares para afastar outros diagnósticos, deve ser observado, também, se o paciente é acometido por insuficiência renal, hepática ou cardíaca, ou se ele apresenta tolerância aos fármacos utilizados no tratamento medicamentoso (NITRINI *et al.,* 2005).

## 2.2 Análise dos principais fármacos utilizados na terapêutica medicamentosa da doença de Alzheimer

O método mais eficazmente utilizado no tratamento da DA se dá através de medicamentos inibidores de colinesterases, os quais são responsáveis pela inibição de produção enzimática de acetil e butirilcolinesterase, de modo a proporcionar maior atividade sináptica de acetilcolina, a fim de equilibrar, fisiologicamente, o sistema nervoso colinérgico. Assim, tais drogas melhoram a capacidade celular de produção de respostas neuroprotetoras em relação à patologia, principalmente no que diz respeito à atenuação dos sintomas de demência (FERNANDES, 2017).

Hodiernamente, os principais fármacos utilizados por pacientes acometidos por DA são a donepezila, a rivastigmina e a galantamina, os quais possuem por objetivo a estimulação colinérgica, de modo a amenizar a hiperatividade do neurotransmissor glutamato, presente no córtex cerebral e no hipocampo (HUANG, 2018). Tais fármacos são comumente utilizados na fase inicial ou intermediária da doença, pois possuem ação inibitória da enzima acetilcolinesterase, de modo a dificultar a degradação de acetilcolina no organismo, havendo, assim, uma maior preservação das funções de memória do paciente, haja vista que, essencialmente, a DA é propiciada pela parca existência de acetilcolina, inadequada para a devida manutenção dos sistemas neuronais afetados pela patologia (DE FALCO *et al.*, 2016).

Dentre os efeitos colaterais mais comumente constatados no uso de medicamentos inibidores de acetilcolina estão: diarreia, inapetência, náuseas, perda de peso, alteração no ciclo sono-vigília, dor no estômago e mialgia (DE FALCO *et al.* 2016).

Já a memantina faz parte de outro grupo farmacológico; trata-se de um antagonista de receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA), sendo comumente utilizada em fases intermediária e avançada da patologia por possuir como primordial função a de estabilizar os sintomas através da regulação do glutamato - uma vez que a DA o libera em grande quantidade, proporcionando a danificação do sistema neuronal (DE FALCO *et al.* 2016).

Além desse tipo de medicação, também são utilizados como instrumentos terapêuticos na DA drogas associativas, visando a potencialização dos efeitos medicamentosos e a diminuição dos danos provenientes da patologia. Dessa maneira, antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos configuram-se como fármacos associados para o tratamento da DA, mesmo trazendo uma carga maior de efeitos adversos ao corpo humano (GAUTHIER *et al.*, 2010)

É válido salientar que toda a classe de medicamentos pode provocar reações não desejáveis. Ademais, no que tange especificamente aos inibidores da acetilcolinesterase, estes apresentam como efeitos adversos comumente observados: infecções urinárias, náusea, vômito, disfunção intestinal e insônia são efeitos adversos comumente observados (MANGIALASCHE, 2010).

Destarte, apesar dos retromencionados fármacos caracterizarem-se como os medicamentos mais utilizados no tratamento da DA, faz-se necessário observar seus possíveis efeitos colaterais ao serem administrados concomitantemente a outros

medicamentos - haja a vista que a maior parcela dos indivíduos acometidos por DA são pessoas na faixa etária dos 40 aos 90 anos, idade na qual uma gama de outras comorbidades também tendem a ser desenvolvidas, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus - bem como se avaliar, em caso de polifarmácia, se o paciente possui um organismo tolerante a tal diversidade medicamentosa. Em casos em que não é possível o uso de algumas das medicações ora mencionadas, pode-se fazer eventualmente oportuno o uso de tratamento alternativo, por meio, por exemplo, de canabinoides derivados da *Cannabis sativa* (FLORENZA, 2005).

## 2.3 O potencial de utilização terapêutica de fármacos derivados do canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer

Além das terapêuticas farmacológicas amplamente sedimentadas na literatura médica, outros medicamentos que também atuam potencialmente no tratamento da DA são os fármacos que possuem como princípio ativo o canabidiol, extraído da *Cannabis sativa* para a produção de óleo de cânhamo - podendo ser utilizado pela Agência Sanitária brasileira desde 2016 (SOUZA, 2017).

Pesquisas laboratoriais indicam que tal composto é constituído por moléculas que possuem alto poder metabólico, as quais protegem o sistema nervoso central da toxicidade de algumas substâncias, além de possuírem grande ação anti-inflamatória cerebral e de apresentarem boa resposta acerca da redução da capacidade cognitiva decorrente da DA (PITANGA *et al.*,2018).

Existem diversos compostos retirados da *Cannabis sativa*, sendo os mais incidentes na medicina o THC e o canabidiol (CDB). Este último constitui-se livre de efeito alucinógeno ou psicoativo, de modo que é o mais indicado no tratamento da DA (PEDRAZZI, 2014).

De acordo com Silva *et al.* (2019), a neuroproteção derivada do canabidiol se dá em função de sua ação antioxidante, que se contrapõe aos efeitos danosos dos radicais livres de oxigênio (ROS), minimizando, assim, a lesão neural oriunda do acúmulo de proteínas amiloides.

É válido salientar que, em um ser humano saudável, a micróglia permanece realizando fagocitose a fim de manter a homeostase, principalmente no tocante à neuroproteção. Na ocorrência de lesões, são liberadas citocinas que influenciam diretamente a degeneração neuronal e a neuroinflamação. Sob essa ótica, também

deve-se observar que os canabinoides produzem significativas modificações na estrutura da micróglia, estimulando, assim, a secreção de substâncias anti-inflamatórias (COORAY; GUPTA; SUPHIOGLU, 2020).

Conforme apontamentos realizados por Cassano *et al.* (2020), com base na análise de relatórios de pesquisa acerca do uso de canabinoides no tratamento de ratos portadores de patologia semelhante à DA, infere-se que, nesse caso, houve diminuição quantitativa da proteína tau, o que é ocorre em detrimento da menor codificação de quinases - enzimas que realizam a fosforilação de tais proteínas. Além disso, também foi analisado, nos estudos retromencionados, o acúmulo de peptídeos na região mitocondrial, fator este que pode causar a diminuição dos índices de respiração celular, e, consequentemente, aumentar a presença de radicais livres.

O uso dos derivados de *Cannabis* também figuram como inibidores de acetil-colinesterase e butirilcolinesterases, a fim de fornecer proteção celular, diminuir estresse oxidativo e provocar estímulo de novas células no hipocampo (LESZCO *et al*., 2021).

Organizacionalmente, a estruturação do denominado sistema endocanabinoide (SEC) possibilitou uma análise mais detalhada acerca da utilidade clínica do canabidiol. Conforme Rosales (2019), tal sistema é formado por um conjunto específico de neurotransmissores, receptores neuronais e enzimas que têm, por finalidade, a síntese e a degradação proteica. Caracterizam-se como funções primordiais do SEC: proteção e plasticidade neural, neurogênese; e controle da dor, da memória e da atividade motora.

No âmbito do SEC, verifica-se a atuação dos canabinoides por meio dos chamados receptores CB1, principalmente no SNC, com predomínio em regiões tais quais córtex, hipocampo e cerebelo. É válido salientar que tais estruturas neurais também figuram como locais que comumente são alvos de algumas doenças neurodegenerativas como a DA e a doença de Parkinson (OLIVEIRA; NOGUEIRA; REIS, 2020).

Já no tocante aos receptores CB2, estes são encontrados principalmente em sistemas periféricos, como o imunitário, que abarca, por exemplo, linfócitos, macrófagos e estruturas como a medula óssea. Diferentemente da atuação de CB1, o CB2 age na diminuição da dor, bem como no desenvolvimento do processo inflamatório, de modo a promover a liberação lenta e parcial de citocinas, a fim de organizar a distribuição dos macrófagos (LOPES, 2019).

O SEC, portanto, possui particularidades no processo de transmissão neuronal de informações. Uma dessas particularidades é definida por Oró (2017) como sendo uma comunicação retrógrada, ou seja, ao invés de haver uma hiperatividade neural em situação ansiogênica, por exemplo, o SEC atua de modo a neutralizar a atividade através de uma parcela ínfima de liberação de neurotransmissores.

Em uma abordagem ampliada acerca da aplicabilidade terapêutica, verifica-se que os canabinoides são amplamente utilizados, por exemplo, no tratamento medicamentoso de esclerose múltipla e tratamentos oncológicos, agindo através de receptores neuronais presentes tanto do SNC quanto nos tecidos periféricos, de modo a realizar modulação de neurotransmissores como o glutamato (CAMARGO FILHO *et al.,* 2019).

Acerca da avaliação posológica do uso de canabinoides, Lim, See e Lee (2017) discorrem que uma baixa dosagem de tais medicamentos proporciona melhora motora em alguns pacientes, bem como diminuem a agitação, cessando, consequentemente, a irritabilidade. Contudo, como todo medicamento, podem ser apresentados efeitos adversos associados ao seu uso, como boca seca, psicose, tontura e diarreia (LIM, SEE, LEE, 2017). Já em super dosagem, segundo Cooray *et al.* (2020), os canabinoides podem ter um efeito tóxico aos pacientes, principalmente quando o método terapêutico aplicado baseia-se no uso de folhas desidratadas.

Destarte, sob o prisma jurídico, o uso medicamentoso de canabidiol ainda é muito restrito no Brasil, de modo que apenas em 2014 o Conselho Federal de Medicina (CFM) entendeu necessária a aprovação da regulamentação do uso terapêutico de canabidiol em portadores de epilepsia que não respondiam bem a tratamentos convencionais. Apesar da resolução CFM nº 2.113/2014 destinar-se apenas e exclusivamente o tratamento envolvendo a epilepsia, o próprio CFM entende que a substância derivada da *Cannabis* possui potencial para ser utilizada no desenvolvimento de outros fármacos a serem aplicados na terapêutica de diversas patologias, entre eles naqueles que são utilizados para tratar neuropatologias, como a DA (CFM, 2014).

Já em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permitiu o uso terapêutico medicamentoso à base de *cannabis*, devendo tal medicação, porém, ser importada e voltada ao tratamento de epilepsia (CAMARGO FILHO *et al.,* 2019). Ainda que trazida a debate em 2014, a ANVISA apenas liberou em 2017 o uso

terapêutico do óleo de cânhamo, extraído da *Cannabis sativa*, a fim de utilizá-lo como tratamento medicamentoso para a DA (SILVA *et al.*, 2019).

Tendo em vista o alto custo para a importação de tais medicações, a justiça brasileira permitiu a plantação da *Cannabis* para fins medicinais, apenas destinada para alguns indivíduos, por meio de autorização específica. Diante disso, algumas associações como a Apoio à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal (Apepi), do Rio de Janeiro, e a Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (Abrace Esperança), da Paraíba, são autorizadas a cultivar a *Cannabis* e produzir fármacos a partir dela (BBC, 2020).

## 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

À medida em que a sociedade envelhece, acometimentos patológicos como a DA tendem a se tornar gradualmente mais prevalentes, figurando como um problema de saúde pública cada vez mais significativo. A sintomatologia inerente à tal doença, bem como a limitações neurofuncionais dela decorrentes, podem impactar consideravelmente na qualidade de vida dos pacientes acometidos, tornando-se preponderante a consolidação de um arsenal terapêutico capaz de atenuar eficientemente os danos decorrentes da doença.

Nesse sentido, no que tange à pesquisa de inovações e aprimoramentos terapêuticos, a análise pormenorizada de substâncias como o canabidiol - em relação às suas características bioquímicas, efeitos neurofuncionais e potencial terapêutico -, tem conseguido demonstrar que a classe dos fármacos canabinoides pode apresentar-se como uma opção medicamentosa de grande poderio terapêutico, a ser explorado e aplicado à resolução ou à atenuação eficaz de quadros sintomatológicos inerentes a uma variedade de patologias, sobretudo àquelas de incidência neurológica predominante, como é o caso da DA.

Destarte, sob tal panorama, na medida em que é ampliado o arcabouço científico de pesquisas voltadas à análise do uso de canabinoides - componentes neuroprotetores derivados da *Cannabis sativa* -, na terapêutica de controle da progressão da DA, consolida-se, concomitantemente, a aceitação doutrinária da notável ação preponderantemente benéfica atrelada à administração de tais fármacos. Observa-se, por meio destes, assim, o abrandamento dos efeitos patológicos inerentes à DA, como, por exemplo, a neuroinflamação, o estresse oxidativo e a

toxicidade neuronal, ampliando-se, assim, as possibilidades de tratamento disponibilizadas aos indivíduos acometidos por esta doença.

Apesar do recente e contínuo desenvolvimento científico acerca do uso de derivados de *Cannabis* para o tratamento de patologias como o mal de Parkinson e o Alzheimer, não há um entendimento concreto na farmacologia acerca da melhor aplicabilidade de tais derivados na terapêutica de tais doenças – são apresentados apenas como uma possibilidade viável de tratamento. Há, portanto, através do uso de medicamentos canabinoides, uma ampliação do arcabouço terapêutico frente ao tratamento de DA, de modo a incentivar o tratamento mais “natural” para o paciente.

## REFERÊNCIAS

ALONSO, M.H. Cannabinoides y la enfermedad de Alzheimer. 2019. 31 f. Monografia (Graduação) da Universidad de La Laguna, Espanha, 2019. Disponível em: https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/14724/Cannabinoides%20y%20la%20enfermedad%20de%20Alzheimer.pdf?sequence=1. Acesso em: 4 abr. 2022.

BBC. **A ‘legalização silenciosa’ da maconha medicinal no Brasil.** BBC News Brasil. São Paulo, 2020. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/brasil-53589585. Acesso em: 22 mar. 2022.

CAMARGO FILHO, Marcelo Ferrari de Almeida *et al*. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 55, n. 2, p. 17-32, 2019. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf. Acesso em: 9 mar. 2022.

CARDOSO, Simone Rodrigues. **Canabidiol:** estado da arte e os caminhos para a regulamentação no Brasil. 2019. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/49582. Acesso em: 23 mar. 2022.

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, mar. 2020. Doi: https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00124.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Conselho Federal de Medicina. Resolução n° 2.113, de 30 de outubro de 2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Diário Oficial da União, 16 dez. 2014. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2014/2113. Acesso em: 2 abr. 2022.

COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. Current aspects of the endocannabinoid system and targeted THC and CBD phytocannabinoids as potential therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's diseases: a review. **Molecular neurobiology**, v. 57, n. 11, p. 4878-4890, 2020. https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6.

COUTO, Marta Sofia Barbosa. **O Test des Neuf Images 93**: estudo preliminar de validade e dados normativos numa amostra portuguesa de idosos analfabetos e com baixo nível de escolaridade. 2019. Disponível em: https://repositorio.cespu.pt/handle/20.500.11816/3049. Acesso em: 15 abr. 2022.

CROUS-BOU, M *et al.*. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. ***Alzheimers Res Ther***. 2017;9(1):71. Published, 2017, doi:10.1186/s13195-017-0297-z.

FALCO, A. D., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., e Rey, N. A.. **Doença de Alzheimer:** hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento.Química Nova,39(1), 63-80, 2016.

FERNANDES, Mariana Lima. **Investigação da toxicidade pré-clínica e possíveis mecanismos de ação central do timol em camundongos**: estudos neuroquímicos e participação do estresse oxidativo. 2017. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/38118. Acesso em: 2 abr. 2022.

FERREIRA, João Vitor Gandra Soares; ESTEVES, Ana Paula. DOENÇA DE ALZHEIMER: OS DESAFIOS DO CUIDADO. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, v. 2, n. 1, 2020.

FERRER, Isidro. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. **Progress in neurobiology**, v. 97, n. 1, p. 38-51, 2012. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.03.005

FORLENZA, Orestes V. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer**. Archives of Clinical psychiatry, São Paulo, 2005. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rpc/a/RtsYhwfHPBmSvpXgJHzdVWs/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 28 mar. 2022.

FROTA, Noberto Anízio Ferreira *et al.* **Critérios para diagnóstico de doença de Alzheimer:** recomendações do departamento científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia, 2011. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/3395/339529025002.pdf Acesso em: 5 abr. 2022.

GATTO, Camila *et al.* Prevalência de sobrecarga em cuidadores de idosos assistidos na Atenção Primária à Saúde. **Saúde em Redes**, v. 7, n. 1, 2021. https://doi.org/10.18310/2446-4813.2021v7n1p%25p

GAUTHIER, Serge *et al*. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. **International psychogeriatrics**, v. 22, n. 3, p. 346-372, 2010. https://doi.org/10.1017/S1041610209991505.

GÓMEZ, D.C. **Cannabinoides frente a la toxicidade del β-amiloide en la enfermedad de Alzheimer.** 2016. 20 f. Monografia (Graduação) da Universidad Complutense, Madrid, 2016. Doi: http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/DAVID%20CANO%20GOMEZ.pdf.

GONTIJO, Felipe Eugenio Kich; PASCALE, Maria Aparecida. Ergonomia como Recurso Terapeutico para Acometidos de Doença de Alzheimer: Estudo de Caso sobre Adequação de Mobiliário. **Revista Ação Ergonômica**, v. 11, n. 1, 2017. Disponível em: https://www.revistaacaoergonomica.org/revista/index.php/ojs/article/view/247. Acesso em: 7 abr. 2022.

Huang, J.. **Doença de Alzheimer.** Manual MSD. 2018. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%c3%barbios-neurol%c3%b3gicos/delirium-e-dem%c3%aancia/doen%c3%a7a-de-alzheimer?autoredirectid=1403 . Acesso em: 10 mar. 2022

IZQUIERDO, Ivan *et al*. **Envelhecimento, memória e doença de Alzheimer**. EdiPUCRS, 2015. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=43lyCwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA9&dq=terra+e+gomes+2015++est%C3%A1gio+do+alzheimer&ots=lbD4vL7Um9&sig=SbUoD2evq2wGy1La4uAxMCmEXME#v=onepage&q&f=false . Acesso em: 12 abr. 2022.

LESZKO, Magdalena; MEENRAJAN, Senthil. Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 57, p. 102660, 2021. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102660.

LIM, Keane; SEE, Yuen Mei; LEE, Jimmy. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 15, n. 4, p. 301, 2017. https://dx.doi.org/10.9758%2Fcpn.2017.15.4.301.

LINDEBOOM, Jaap; WEINSTEIN, Henry. **Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment**. Vol. 490, p. 83-86, 2004. Disponível em: < https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299904002031> Acesso em: 13 abr. 2022.

LOPES, J.I.F**. Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis:** aspectos farmacológicos e toxicológicos. 2019. 83 f. Dissertação (Mestrado) da Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2019. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/8704. Acesso em: 10 abr. 2022.

MACHADO, Bruna da Siva. Terapias farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da Doença de Alzheimer–Uma Revisão Narrativa da Literatura. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 9, n. 3, p. 1-11, 2021. Disponível em: https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/7098/pdf. Acesso em: 24 mai. 2022.

MANGIALASCHE, Francesca *et al*. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 7, p. 702-716, 2010. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70119-8.

MONTEIRO, Ana Catarina Lourenço *et al*. **Mecanismo de ação e principais limitações da terapêutica das demências**. 2019. Dissertação de Mestrado. Disponível em: https://recil.ensinolusofona.pt/handle/10437/9900. Acesso em: 1 abr. 2022.

NITRINI, Ricardo *et al.* Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, p. 713-719, 2005. http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2005000400033

NOBELI, Annalisa *et al*. Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. **Nature Communicantions**, vol. 8, 2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14727. Acesso em: 12 abr. 2022.

OLIVEIRA, A.C.D; NOGUEIRA, M; REIS, S.M.M. Estratégia de patenteamento de derivados de Cannabis sativa para obtenção da anuência prévia da ANVISA. **Revista Fitos.** v. 14, n. 1, p. 56 – 66, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/340672363_Estrategia_de_patenteamento_de_derivados_de_Cannabis_sativa_para_obtencao_da_anuencia_previa_da_ANVISA. Acesso em: 28 mar. 2022.

ORÓ, D.P.M. **Las sendas de la regulación del cannabis en España**. 1 ed. Barcelona: Bellaterra, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Luis-Rivera-Velez/publication/350074679_De_la_Colombian_gold_a_la_cannabis_medicinal_Historia_desafios_y_ensenanzas_de_la_marihuana_hecha_en_Colombia/links/604f9d61458515e8344a4cf0/De-la-Colombian-gold-a-la-cannabis-medicinal-Historia-desafios-y-ensenanzas-de-la-marihuana-hecha-en-Colombia.pdf. Acesso em: 7 abr. 2022.

PAPASSOTIROPOULOS, Andreas *et al*. Plasma 24S-hydroxycholesterol: a peripheral indicator of neuronal degeneration and potential state marker for Alzheimer's disease. **Neuroreport**, v. 11, n. 9, p. 1959-1962, 2000. Disponível em: https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/2000/06260/Plasma_24S_hydroxycholesterol__a_peripheral.30.aspx. Acesso em: 29 mar. 2022.

PEDRAZZI, João Francisco Cordeiro *et al*. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 47, n. 2, p. 112-119, 2014. https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v47i2p112-119

PERTWEE, Roger G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacology & therapeutics**, v. 74, n. 2, p. 129-180, 1997. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(97)82001-3.

PINTO, W.S.; CIPRIANO, V.T.F. Uso terapêutico de canabinoides: perspectivas e implicações no contexto forense. **Acta de Ciências e Saúde.** v.1, n. 4, p. 13 – 34, 2015. Disponível em: https://www2.ls.edu.br/actacs/index.php/ACTA/article/view/92. Acesso em: 12 abr. 2022.

PITANGA, Thassila Nogueira *et al*. Avanços farmacológicos para o tratamento/retardo da doença de alzheimer. **SEMOC-Semana de Mobilização Científica-Alteridade, Direitos Fundamentais e Educação**, 2018. Disponível em: http://ri.ucsal.br:8080/jspui/bitstream/prefix/1188/1/Avan%C3%A7os%20farmacol%C3%B3gicos%20para%20o%20tratamento/retardo%20da%20doen%C3%A7a%20de%20alzheimer.pdf. Acesso em: 14 abr. 2022.

POLTRONIERE, Silvana; CECCHETTO, Fátima Helena; SOUZA, Emiliane Nogueira de. Doença de Alzheimer e demandas de cuidados: o que os enfermeiros sabem?. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 32, n. 2, p. 270-278, 2011. https://doi.org/10.1590/S1983-14472011000200009.

ROSALES, C.M.V. **El sistema endocanabinoide y su función en los animales**. 2019. 38 f. Monografia (Graduação) da Universidad Autónoma del estado de México, México, 2019. Disponível em: http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/105119. Acesso em: 22 mar. 2022.

SEQUEIRA, Joana Alves. **Tratamento da Doença de Alzheimer: na atualidade e no futuro**. 2020. Tese de Doutorado. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/9552. Acesso em: 24 mai. 2022.

SILVA, Ramon Cardeal *et al*. USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO MAL DE ALZHEIMER: PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA. In: **10th International Symposium on Technological Innovation**. 2019. Disponível em: http://www.api.org.br/conferences/index.php/ISTI2019/ISTI2019/paper/viewFile/937/551. Acesso em: 6 abr. 2022.

SOUSA, Bárbara Martins. **Abordagem terapêutica na doença de Alzheimer**. 2017. Tese de Doutorado. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/10408. Acesso em: 8 abr. 2022.