

UTILIZAÇÃO DOS CANABINÓIDES Δ -9-TETRAHIDROCANABINOL E CANABIDIOL COMO TRATAMENTO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Marina de Assis de Oliveira Ribeiro¹; Heitor Augusto Otaviano Cavalcante^{2*}

¹ Farmacêutica – FITL/AEMS; ² Farmacêutico – FITL/AEMS, mestre em Ciências Farmacêuticas – UEM, docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: heitor.augusto.92@gmail.com

RESUMO

Com o aumento da longevidade, a doença de Alzheimer (DA), um distúrbio neurológico progressivo caracterizado por declínio na cognição e memória, tem afetado significativamente a população idosa. Atualmente, não existe cura para a doença, apenas tratamentos paliativos. Mesmo com a distribuição desses tratamentos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), muitas vezes eles são inacessíveis para retardar o avanço da doença. Este trabalho tem como objetivo apresentar as substâncias tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD), que representam mais de 40% do extrato da *Cannabis Sativa*, e seus efeitos benéficos no sistema nervoso central. Essas substâncias mostram utilidade no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos, especialmente em idosos com DA. Além disso, busca-se conscientizar os leitores sobre o uso de medicamentos à base de canabinoides. As propriedades do CBD e do THC são amplamente estudadas por pesquisadores de diversas áreas, e os resultados demonstram o amplo espectro de ação dos canabinoides em diferentes sistemas, bem como seu efeito protetor em doenças neurodegenerativas, como a DA. Estudos também comprovam que o CBD demonstrou eficácia como neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante, prevenindo a neurotoxicidade e a hiperfosforilação da proteína tau, além de promover a neurogênese no hipocampo de ratos com inoculação de peptídeo α e β no líquido cerebrospinal. Essas descobertas apontam para o potencial terapêutico do CBD no tratamento da DA. Além disso, o THC reduziu a agitação e a atividade motora involuntária em pacientes com DA.

PALAVRAS-CHAVE: tratamento paliativo, doença de alzheimer, canabidiol, tetra-hidrocanabinol.

1 INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, contém cerca de 400 substâncias diferentes, incluindo aproximadamente 60 tipos de canabinoides. Dois desses canabinoides, o THC e o CBD, são notáveis por suas aplicações tera-

pêuticas (BARBOSA, 2020). Vale ressaltar que a utilização medicinal da *Cannabis sativa* remonta a tempos antigos, sendo mencionada na farmacopeia mais antiga do mundo, o Pents'Chins, que a descreve como tratamento para diversas condições, como malária, dores reumáticas e distúrbios intestinais (ZUARDI, 2005).

De acordo com Muller et al. (2019), os canabinoides naturais apresentam como seus principais compostos ativos o THC e o CBD. Seu mecanismo de ação baseia-se na ativação do sistema endocanabinoide, que ocorre por meio dos receptores canabinoides. Esse processo resulta na liberação de neurotransmissores, principalmente no receptor glutamatérgico, que exerce controle direto sobre os canais iônicos, e nos receptores metabotrópicos, que atuam por meio do sistema de segundos mensageiros no sistema nervoso central (SNC). Esses canabinoides funcionam como neurotransmissores excitatórios e têm influência sobre o desenvolvimento neural, a plasticidade sináptica, o aprendizado e a memória, desempenhando um papel fundamental em mecanismos de doenças neurodegenerativas. Os receptores canabinoides são encontrados no sistema nervoso e são de dois tipos: CB1, que é predominante no sistema nervoso central, e CB2, que constitui o principal receptor nos tecidos periféricos.

O THC e o CBD representam mais de 40% do extrato principal dos canabinoides psicoativos da *Cannabis sativa*. Sendo assim, eles não causam efeitos psicoativos e atuam no sistema nervoso central, auxiliando no tratamento de doenças psiquiátricas e neurodegenerativas, como esquizofrenia, epilepsia, mal de Parkinson, ansiedade, doença de Alzheimer, entre outras (PISANTI, 2017).

O CBD é uma substância da planta *Cannabis sativa*, não possui efeitos psicotrópicos e sua molécula atravessa livremente a barreira hematoencefálica, uma estrutura especial que envolve os vasos sanguíneos do sistema nervoso central e tem uma função metabólica importante, protegendo-o de substâncias potencialmente tóxicas. Pesquisas indicam que alguns canabinoides reduzem o acúmulo de beta-amiloide e a inflamação no cérebro, que ocorrem na

doença de Alzheimer (PITANGA et al., 2018).

Burgierman (2011) afirma que o THC e o CBD exercem efeitos sinérgicos, ou seja, quando ambas as substâncias estão presentes em níveis terapêuticos, são mais eficazes em comparação com o uso individual, pois o THC tem propriedades psicoativas. O CBD, por sua vez, tem atividades relatadas no combate à ansiedade, à fome, à taquicardia e à sedação causada pelo THC, complementando um ao outro em suas funções terapêuticas.

No que tange a esta pesquisa, o interesse é pela DA, um transtorno neurodegenerativo progressivo que se manifesta pela deterioração cognitiva da memória. A DA é caracterizada pelo agravamento gradual de seus sintomas, que incluem comportamentos motores irregulares, mudanças de personalidade, psicoses, entre outros. Isso resulta em uma severa deterioração na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, sintomas neuropsiquiátricos como depressão, ansiedade, alucinações, entre outros, são comuns. Embora a DA não tenha cura, seu tratamento é conhecido e ajuda a reduzir e amenizar os sintomas (COUTO, 2019). Apesar disso, como afirmado por Gatto (2020), existem tratamentos disponíveis para doenças neurodegenerativas, como a DA, pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O SUS oferece tratamentos paliativos multidisciplinares com o objetivo de retardar a progressão dos sintomas da DA. O tratamento da DA inclui o uso do medicamento Rivastigmina adesivo transdérmico. Esse tratamento é descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para essa condição clínica, que além do adesivo, recomenda o uso de medicamentos como Donepezila, Galantamina, Rivastigmina e Memantina (ARAUJO et al., 2019).

Tendo em vista que a DA vem crescendo exponencialmente devido ao

aumento da longevidade e que os medicamentos utilizados são caros e, muitas vezes, inacessíveis, mesmo com a distribuição pelo SUS, faz-se necessária a busca por alternativas para o tratamento (PITANGA, 2018).

De acordo com Falco et al. (2017), o uso de THC e CBD no tratamento da DA é uma alternativa promissora que deve ser objeto de estudos e acompanhamento detalhados, com o propósito de estabelecer a eficácia real desses compostos no tratamento da doença.

Este trabalho tem como objetivo descrever as substâncias THC e CBD da *Cannabis sativa*, bem como seus mecanismos de ação (farmacodinâmica e farmacocinética) em idosos com DA. Além disso, busca-se conscientizar os leitores sobre o uso de medicamentos à base de canabinoides.

Para atingir o objetivo proposto, foram realizadas pesquisas bibliográficas em artigos científicos indexados em plataformas especializadas, como SciELO, Google Acadêmico e PubMed. A prioridade foi dada a artigos recentes, mas aqueles de relevância, mais antigos também foram incluídos. Para essa pesquisa, foram utilizadas palavras-chave como *Cannabis sativa*, canabidiol, tetrahydrocannabinol, Alzheimer, entre outras.

2 BREVE HISTÓRIA DA *CANNABIS SATIVA*

A *Cannabis sativa* é uma planta da família *Cannabaceae*, pertencente ao gênero de plantas angiospermas. Atualmente, a principal associação é com drogas psicoativas e medicamentos derivados da planta (PACIEVITCH, 2010).

A *Cannabis sativa* é conhecida por suas folhas divididas em segmentos lineares e flores cobertas por pelos granulosos. O caule da planta contém fibras valiosas conhecidas como cânhamo. A resina da planta apresenta

propriedades psicoativas e pode atuar como analgésico, anódino, antiespasmódico, antiemético, sedativo do sistema nervoso, estomático, narcótico, embriagador, tônico e sedativo (HONÓRIO, 2006).

Os principais constituintes da *Cannabis sativa* do ponto de vista farmacológico são o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O THC é o canabinoide mais comum na planta e é conhecido por causar rebaixamento do nível de consciência em pessoas que fumam ou ingerem maconha. Além disso, pode induzir relaxamento, risos fáceis, alívio da dor e da inflamação, e possui propriedades antiespasmódicas e relaxantes musculares (BLÁZQUEZ et al., 2004).

De acordo com Blázquez et al. (2004), o THC reduz o fator de crescimento endotelial vascular em células glioma, que é um tipo de tumor que se desenvolve no cérebro, ou seja, câncer cerebral. A redução dessas células implica que os tumores não são capazes de produzir novos vasos sanguíneos de que necessitam para sobreviver e se espalhar.

Diferentemente do THC, o CBD, encontrado comumente nas plantas de cânhamo, proporciona potentes benefícios terapêuticos, mas sem causar euforia ou letargia associadas ao alto teor de THC (RUSSO, 2011).

A relação entre o homem e a *Cannabis sativa* é antiga e tem raízes em diversas épocas e lugares. Segundo Carlini (1980), o primeiro registro do uso da planta remonta a 8.000 anos a.C. na China, onde era utilizada na fabricação de papel. No entanto, como substância psicoativa, o uso da *Cannabis sativa* teve início há mais de 4.000 anos. Shen Nieng, imperador e farmacêutico, a prescrevia no tratamento de apatia e reumatismo, considerando-a como um sedativo.

Diferentemente da China, na Índia, a *Cannabis sativa* era usada para alterar

o estado mental. Além disso, a planta era considerada sagrada, e os sacerdotes a cultivavam em seus jardins para produzir o líquido bhang, que promovia uma união mais íntima com Deus se consumido antes das cerimônias (NAHAS, 1986). Além disso, os hindus a utilizavam no tratamento de disenteria, febre, problemas oftalmológicos, insônia e tosse (ESCOHOTADO, 2004).

Apenas no século XIX, a *Cannabis sativa* é introduzida na Europa, quando Napoleão Bonaparte, ao invadir o Egito, recolhe amostras da planta para estudo (ZUARDI, 2005). Como resultado, Napoleão promulga as primeiras leis que proibem o consumo da *Cannabis Sativa* na Europa, devido à percepção de maior violência dos egípcios após utilização da planta (LEWIN, 1970).

No Brasil, a planta é trazida pelos escravos no século XVI. As sementes, originárias da Angola, chegam escondidas nas tranças das bonecas de pano. Seu uso é predominante no norte e nordeste do país (COSTA; GONTIÈS, 1997). Corroborando essa história, Carlini (1980) afirma que a planta é introduzida ao Brasil a partir de 1549, pelos negros escravos, como mencionado por Pedro Corrêa. As sementes, trazidas escondidas nas bonecas de pano, são amarradas nas pontas das tangas. Em 1716, ocorre a primeira plantação de *Cannabis Sativa*, incentivada pela coroa portuguesa (CAVALCANTI, 2014).

No século XIX, a *Cannabis sativa* se torna lícita e economicamente vantajosa em nosso país. Além disso, era considerada um remédio, pois aliviava a dor e ajudava as pessoas a esquecerem seus problemas (OBID, 2011). No entanto, ao longo dos anos, a aceitabilidade da droga começa a diminuir, uma vez que passa a ser associada às classes mais baixas, devido às suas raízes culturais de origem africana (CASADO, 2012).

A planta de *Cannabis* tem uma

importância econômica considerável, embora frequentemente desconhecida. Além de ser usada como tabaco pelas classes mais baixas, ela desempenha um papel fundamental em diversos remédios, desde xaropes até pílulas para dormir. Além disso, a *Cannabis* é empregada na produção de papel, tecidos (incluindo cordas e velas de barco) e materiais resistentes, como redes de pesca. Grandes empresas, como a Ford, exploram o óleo de semente de maconha para a produção de combustíveis e plásticos. O cultivo de cânhamo é generalizado na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) (BURGUIERMAN, 2011). Com base nisso, em 4 de outubro de 1830, a Câmara Municipal do Rio de Janeiro promulga o primeiro documento que proíbe o uso da planta. Esse documento proíbe a venda e o uso do 'pito do pango', bem como sua conservação em casas públicas (HENMAN; PESSOA, 1986).

3 TETRA-HIDROCANABINOL (THC)

O THC é um dos principais compostos canabinoides que exibem ação biológica e é identificado como o principal componente psicoativo da *Cannabis sativa* (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). Ele demonstra eficácia no tratamento de diversas patologias, atuando como estimulante do apetite e apresentando propriedades antieméticas. No entanto, apesar de seus efeitos terapêuticos, o THC é responsável pelos efeitos psicoativos da planta, que induzem diversas alterações fisiológicas, comportamentais e mentais em indivíduos que o consomem (LÓPEZ et al., 2014; HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Quando o THC é consumido, se liga aos receptores canabinoides CB1 no sistema nervoso central, principalmente no cérebro. Essa ligação ativa diversas vias de sinalização que podem levar a alterações no funcionamento cerebral,

afetando áreas relacionadas ao prazer, memória, coordenação motora, apetite e outras funções (CASADO, 2012).

Além de seus efeitos psicoativos, o THC também tem sido objeto de estudo devido ao seu potencial terapêutico em várias condições médicas, como o tratamento da dor crônica e o alívio da náusea e do vômito associados à quimioterapia, entre outros. No entanto, o uso terapêutico do THC é objeto de debate e regulamentação em muitos países, devido aos seus efeitos psicoativos e outras considerações de saúde (CAVALCANTI, 2014).

4 CANABIDIOL (CBD)

Outro canabinoide presente na *Cannabis sativa* é o canabidiol (CBD). Ele atua inibindo a amida hidrolase de ácidos graxos e a recaptção de anandamida. O CBD se destaca por sua capacidade de reduzir o metabolismo hepático do THC, o que resulta na mitigação das alterações psicóticas e comportamentais associadas ao consumo da planta. Consequentemente, percebe-se que o canabidiol atua como um modulador do sistema endocanabinóide, agindo diretamente na redução dos efeitos do THC, e aparentemente apresenta eficácia principalmente em patologias relacionadas a dores mediadas pelo sistema endocanabinóide (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2010).

Em outras palavras, o canabidiol, conhecido como CBD, é um dos principais compostos encontrados na planta de *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha ou cânhamo. O CBD é um dos muitos canabinoides presentes na planta, mas se destaca por não produzir os intensos efeitos psicoativos associados ao THC (RIBEIRO, 2014).

O CBD tem atraído considerável atenção devido às suas potenciais propriedades terapêuticas e à sua

capacidade de interagir com o sistema endocanabinoide do corpo, que está envolvido na regulação de várias funções fisiológicas (BURGUIERMAN, 2011)

Ao contrário do THC, o CBD não provoca a sensação de euforia associada ao uso de maconha. Em vez disso, o CBD tem sido objeto de estudo por seus potenciais efeitos positivos em várias condições médicas, tais como alívio da dor, redução da ansiedade, tratamento da epilepsia refratária, entre outros (ESCOHOTADO, 2004).

Devido à sua ausência de efeitos psicoativos e ao seu potencial terapêutico, o CBD tem despertado um interesse crescente na pesquisa médica e está disponível em diversos produtos comerciais, como óleos, cremes, cápsulas e outros produtos relacionados à saúde e bem-estar. No entanto, é importante ressaltar que as regulamentações relacionadas ao uso e à venda de produtos de CBD podem variar de acordo com as leis de cada país (LACET, 2017).

5 CANNABIS SATIVA E MEDICINA

Apesar de ter sido amplamente utilizada na antiguidade para diversos fins, a *Cannabis sativa* passa a ser vista de forma negativa devido aos seus efeitos colaterais. Isso levou à sua proibição e marginalização em muitos países, incluindo o Brasil. Essa reação negativa se deve a diversos motivos, principalmente porque os princípios ativos da planta, ainda não devidamente estudados, resultam em efeitos inconsistentes e, muitas vezes, indesejáveis (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010). Sendo assim, o uso medicinal da planta necessitava de aprimoramento para recuperar seu uso clínico. No entanto, isso só ocorre na década de 1980, com a descoberta dos receptores canabinoides endógenos, que apontam para novos usos terapêuticos da *Cannabis*. Os compostos endógenos

são produzidos naturalmente pelo organismo e interagem com esses receptores. Em outras palavras, para cada receptor biológico, existe um agonista endógeno, ou seja, um composto produzido naturalmente pelo organismo que interage com o receptor (RIBEIRO, 2014).

O uso medicinal da *Cannabis sativa* e seus derivados tem raízes antigas, no entanto, o estudo de suas propriedades, bem como de seus análogos e dos receptores canabinoides (CB1 e CB2), juntamente com as enzimas envolvidas em seu metabolismo, é uma área de pesquisa relativamente recente. A partir desses estudos, é reconhecido que o sistema endocanabinoide pode modular uma ampla gama de processos fisiológicos e patofisiológicos em transtornos psiquiátricos (CRIPPA, 2010).

Os receptores presentes no interior do corpo humano estão prontos para se ligarem aos canabinoides da planta, resultando em benefícios terapêuticos (LACET, 2017). Esses receptores, extremamente abundantes em certas áreas do cérebro, desempenham um papel fundamental na mediação de diversos efeitos bioquímicos e farmacológicos induzidos pela maioria dos compostos canabinoides (JOY, 1999).

As diferenças entre os receptores CB1 e CB2 indicam que existem substâncias terapêuticas que podem agir seletivamente sobre um ou outro receptor, ativando e/ou bloqueando um receptor específico. No entanto, as diferenças entre esses receptores são mínimas, o que permite que a maioria dos compostos canabinoides interaja com ambos (HOWLETT, 2002).

Em países como os EUA, Canadá, Uruguai, Argentina, Portugal, entre outros, o uso de certos canabinoides é legalmente permitido no tratamento da dor crônica e outras doenças. No entanto, no Brasil, ainda há resistência, e sua liberação ocorre em alguns casos

por meio de ações judiciais (PERTWEE, 1997).

Entre as doenças que podem ser tratadas com a *Cannabis sativa*, incluem-se AIDS, câncer, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, esclerose múltipla, náusea decorrente da quimioterapia, doença de Crohn, glaucoma, epilepsia, insônia, enxaqueca, artrite, falta de apetite, anorexia, síndrome de Tourette, mal de Alzheimer, distrofia muscular, fibromialgia, caquexia e esclerose lateral amiotrófica (SILVA, 2013).

6 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é um distúrbio neurológico progressivo caracterizado pelo declínio na cognição e na memória. Seus sintomas incluem deterioração contínua, comportamentos inadequados e mudanças na personalidade, tendo um impacto significativo na qualidade de vida. Além disso, sintomas neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, agitação e alucinações, podem ocorrer. Embora a DA não tenha cura, é possível gerenciar seus sintomas por meio de tratamentos (COUTO, 2019). Além disso, a DA é a forma mais prevalente de demência em idosos, sendo responsável por mais da metade dos casos. Seu início está associado à disfunção no processamento de proteínas no sistema nervoso central, resultando na formação de fragmentos tóxicos que se acumulam entre e dentro dos neurônios. Esse acúmulo progressivo leva à perda de neurônios em regiões críticas do cérebro, como o hipocampo (envolvido na memória) e o córtex cerebral (responsável pela linguagem, raciocínio, memória e pensamento abstrato) (MONTEIRO et al., 2019).

De acordo com Dias (2017), a progressão da DA ocorre gradualmente em vários estágios, de maneira implacável, e, até o momento, não existe tratamento eficaz para interromper seu

avanço. Após o diagnóstico, a expectativa média de vida das pessoas com DA varia de 8-10 anos.

Dado o aumento na expectativa de vida no Brasil, desde o início dos anos 1940, há uma redução na mortalidade, porém, isso também resulta no aumento de doenças crônicas e degenerativas, incluindo a DA. Como mencionado anteriormente, a DA é uma das principais causas de demência e afeta um número crescente de pessoas, o que gera significativos impactos econômicos e sociais. A progressão da doença envolve uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e não cognitivos que afetam tanto o paciente quanto o cuidador. Esses sintomas incluem perda de memória, agitação, depressão, isolamento social, dificuldade no reconhecimento facial, entre outros (PRATA, 1992; OMRAN, 2005).

Exames *post-mortem* do córtex temporal em pacientes com DA revelam a presença de depósitos extracelulares de proteínas beta-amiloide, que formam placas neurais, e emaranhados intracelulares de proteína tau hiperfosforilada, que normalmente mantém a integridade do citoesqueleto dos neurônios. Essas descobertas, juntamente com a neuroinflamação e o estresse oxidativo nos tecidos neurais, estão associadas ao surgimento e progressão da DA. A ativação da micróglia na neuroinflamação resulta na fagocitose de beta-amiloide, liberando citocinas pró-inflamatórias, glutamato e espécies reativas de oxigênio, causando neurotoxicidade e dano oxidativo, contribuindo para o dano cerebral (FERRER, 2012; SELKOE, 2012).

As terapias atuais para a DA têm eficácia incerta, aliviando sintomas sem conter a progressão da doença, e oferecem benefícios limitados na função cognitiva. Além disso, esses tratamentos estão associados a diversos efeitos adversos. Os inibidores da acetilcolinesterase, como o Donepezil, Rivastigmina,

Galantamida, Memantina, são os mais comuns, porém apenas cerca de 20% dos pacientes respondem positivamente a eles (WATT; KARL, 2017; MASSOUD; LÉGER, 2011; MANGIALASCHE et al., 2010). Essa categoria de medicamentos pode resultar em efeitos adversos, incluindo náusea, diarreia, vômito, perda de peso, insônia e infecções urinárias, entre outros. Para controlar alguns comportamentos característicos da DA, são utilizados medicamentos de diversas classes, como antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, aumentando o risco de reações adversas e interações medicamentosas (WETZELS et al., 2011; GAUTHIER et al., 2010; BALLARD et al., 2009).

Uma potencial solução para o tratamento da DA envolveria a utilização de canabinoides naturais derivados da planta *Cannabis sativa* (ESCOHOTADO, 2004).

7 O TRATAMENTO DA DA COM THC E CBD

Os canabinoides naturais, derivados da planta *Cannabis sativa*, incluem o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o canabinol (CBD) e o tetrahydrocannabivarin. Sua ação ocorre pela ativação do sistema endocanabinoide, estimulando receptores canabinoides CB1 e CB2 no sistema nervoso. Essa ativação gera liberação de neurotransmissores, notavelmente o glutamato. Os receptores CB1 são predominantes no sistema nervoso central, enquanto os CB2 estão em tecidos periféricos. Ambos pertencem à família de receptores acoplados à proteína G e possuem um agonista endógeno, o Δ^9 -THC. A ligação agonista-receptor inicia a sinalização intracelular, resultando na inibição da adenilato ciclase e dos canais de cálcio dependentes de voltagem, além da ativação de canais de potássio e proteínas quinase ativadas por

mitógenos (MAP quinases) (PERTWEE, 1997).

Além disso, eles têm ações que incluem melhorar náuseas, estimular o apetite em pacientes com HIV e em quimioterapia, proporcionar analgesia e reduzir a pressão intraocular. No entanto, seu uso pode levar a efeitos adversos, como sonolência, infecções do trato urinário, recaídas de esclerose múltipla e dispneia. O CBD tem sido amplamente estudado e demonstrou um amplo espectro de ação em diferentes sistemas, incluindo propriedades protetoras em doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer (WALKER; HUANG, 2002; WANG et al., 2008).

O CBD tem demonstrado eficácia como neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante em diversos estudos. Pesquisas mostram que o CBD previne a neurotoxicidade, a hiperfosforilação da proteína tau e promove a neurogênese no hipocampo de ratos que recebem inoculação de peptídeo $\alpha\beta$ no líquido cerebrospinal (ESPOSITO, 2005, 2011). Esses resultados sugerem um potencial terapêutico do CBD no tratamento da DA. Além disso, o Δ^9 -THC demonstra a capacidade de reduzir a agitação e a atividade motora involuntária em pacientes com DA (ESPOSITO, 2005, 2011).

Em um estudo conduzido por Ahmed et al. (2014), investiga-se a tolerância e segurança do Δ^9 -THC em idosos saudáveis. Os pacientes recebem doses de Namisol® (um produto contendo Δ^9 -THC em forma de comprimidos, registrado na Holanda) que variam de 3-6,5 mg em quatro ocasiões diferentes, com intervalos de duas semanas entre cada dose. O estudo inclui análises laboratoriais hematológicas e químicas, bem como a utilização de escalas de desempenho visual e cognitivo, como as Visual Analog Scales e o Test for Attentional Performance. Os resultados do estudo indicam que o uso do THC é geralmente

seguro e bem tolerado. Observa-se que os efeitos adversos, como sonolência e boca seca, são mais frequentes nos pacientes que recebem a dose mais alta (6,5 mg).

No ano seguinte, Van Den Elsen et al. (2015) conduzem dois estudos randomizados e duplo-cegos para investigar a tolerância do Δ^9 -THC em pacientes com demência e seus efeitos nos sintomas psiquiátricos associados à doença. Em um dos estudos, os pacientes recebem doses de 0,75 mg de Δ^9 -THC duas vezes ao dia por 6 semanas, seguidas por 1,5 mg duas vezes ao dia por mais 6 semanas. No outro estudo, são administradas doses de 1,5 mg de Δ^9 -THC três vezes ao dia por 3 semanas. Os resultados são avaliados com base em sinais vitais, relatos de efeitos adversos e pontuação na escala de avaliação de sintomas neuropsiquiátricos (Neuropsychiatric Inventory - NPI) para os pacientes e para seus cuidadores. Embora não tenham sido observadas melhorias ou pioras nos sintomas estudados, o Δ^9 -THC demonstra segurança e boa tolerabilidade. Os efeitos adversos analisados (classificados como leves a moderados), obtidos por meio de perguntas abertas e observações clínicas, são semelhantes aos relatados do grupo placebo.

No estudo subsequente, Van den Elsen et al. (2016) conduzem em conformidade com estudos anteriores. Conclui-se que a dose especificada de Δ^9 -THC (3 mg/dia) demonstra ter efeitos benignos na mobilidade e é bem tolerada uma pesquisa clínica com o objetivo de avaliar os efeitos benéficos do Δ^9 -THC em sintomas motores estáveis associados à demência. A dose administrada é de 1,5 mg de Δ^9 -THC (Namisol®), duas vezes ao dia, durante três dias consecutivos, intercalados por quatro dias de intervalo. O estudo avalia a marcha, o equilíbrio estático (em posição de pé) e em movimento (durante a marcha), além da capacidade de realizar

tarefas simultâneas, como fechar os olhos e/ou executar tarefas cognitivas, como aritmética. As avaliações são realizadas duas horas após a administração da substância ou do placebo. O equilíbrio durante a postura em pé e a marcha são avaliados usando um acelerômetro, enquanto a análise da marcha é realizada por uma passarela eletrônica. Efeitos adversos são investigados por meio de perguntas aos pacientes e seus cuidadores, usando observações clínicas e respostas abertas. Os resultados indicam que o Δ^9 -THC afeta o equilíbrio estático enquanto os participantes estão de pé, aumentando significativamente a oscilação quando os olhos estão fechados, embora não tenha ocorrido o mesmo efeito com os olhos abertos. Na marcha em velocidade preferida, o Δ^9 -THC aumenta o comprimento da passada e a oscilação do tronco. Não são relatadas quedas ou outros efeitos adversos pelos pacientes.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento da população brasileira está diretamente ligado ao aumento das doenças crônico-degenerativas, incluindo a DA. A limitação das terapias convencionais para tratar e retardar essas enfermidades ressalta a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos para o Alzheimer. Além dos medicamentos tradicionais, estudos têm destacado o potencial terapêutico do CBD na melhoria da memória, cognição e comportamento, atuando como um protetor do sistema nervoso para reduzir o processo neurodegenerativo presente na doença.

O uso do canabidiol e do Δ -9-tetrahydrocannabinol no tratamento do Alzheimer é promissor e requer estudos mais detalhados para avaliar sua eficácia e segurança. Esta revisão de literatura concentra-se nos potenciais benefícios do Δ^9 -THC e do CBD para a

DA. Em estudos envolvendo seres humanos, observaram-se melhorias no bem-estar emocional, mobilidade, sintomas psicóticos e sono REM com o uso dessas substâncias, e não foram relatados efeitos adversos significativos em comparação ao grupo que recebeu placebo. Os resultados indicam um potencial terapêutico dos derivados da *Cannabis* em pacientes com doença de Parkinson e Alzheimer. No entanto, é necessário conduzir pesquisas de longo prazo para avaliar os efeitos e a segurança dessas substâncias em doses mais elevadas.

REFERÊNCIAS

AHMED, A. I et al. Safety and pharmacokinetics of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: A randomized controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, v. 24, n. 9, p. 1475-1482, 2014.

ARAÚJO, T. P. et al. Doença de Alzheimer: mecanismos moleculares e tratamento farmacológico: Uma revisão. 2019. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/8312/1/THAIN%20PEREIRA%20DE%20ARAUJO%20TCC%20FARM%20CIA%202019.pdf>>. Acesso em: 11 abr. 2023.

BLÁZQUEZ, G. A. et al. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. 2004.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. F. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 58, n. 3, p. 268-279, 2008.

BURGIERMAN, D. R. O fim da guerra: a maconha e a criação de um novo sistema para lidar com as drogas. *Leya*,

2011. Disponível em: <<https://we.riseup.net/assets/442678/O+fim+da+guerra+a+maconha+e+a+Deni+s+Russo+Burgierman.pdf>>. Acesso em: 03 mar. 2023.
- CARLINI, E. Maconha (Cannabis Sativa): da "erva de diabo" a medicamento, ed. Ciência e Cultura. 1980.
- CASADO, R. História da maconha, 2012. Disponível em: <<http://rogelocasado.blogspot.com.br/2012/05/historia-da-maconha-droga-maispolemica.html>>. Acesso em: 15 mar. 2023.
- CAVALCANTI, N. Pito do pango, 2014. Disponível em: <<http://acervo.oglobo.globo.com/em-destaque/pito-do-pango-na-decada-de-30-maconha-era-vendida-em-herbanarios-do-rio-13352181>>. Acesso em: 13 abr. 2023.
- CRIPPA, J. A. et al. Uso terapêutico dos canabinoide em psiquiatria. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v. 34, n. 1, maio 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s1/a09v31s1.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2023.
- COSTA, R. de S.; GONTIÈS, B. Maconha: Aspectos farmacológicos, históricos e antropológicos. ed. Unipê, Paraíba, V. 1, 1997.
- COUTO, M. S. B. O Teste de 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: 03 mar. 2023.
- DE FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. Quim. Nova, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.
- DIAS, M. D. Envelhecimento cognitivo e memória: a doença de Alzheimer em foco. 2017. Disponível em: <<https://repositorio.unisc.br/jspui/bitstream/11624/2578/1/M%C3%A1rcia%20Denise%20Dias.pdf>>. Acesso em: 03 mar. 2023.
- ESCOHOTADO, A. História elementar das drogas. Lisboa. Atígona. 2004.
- ESPOSITO, G. et al. Cannabidiol Reduces A β -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR γ Involvement. PLoS One, v. 6, n. 12, p. 2866-2868, 2011.
- ESPOSITO, G. et al. T. The marijuana component cannabidiol inhibits β -amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/ β -catenin pathway rescue in PC12 cells. J Mol Med. v. 84, n. 3, p. 253-258, 2006.
- FERRER, I. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. Progr Neurobiol. v. 97, n. 1, p. 38-51, 2012.
- GATTO, C. Prevalência de sobrecarga em cuidadores de idosos assistidos na atenção básica de saúde. 2020. Disponível em: <https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/3601/1/TCR_Camila%20Gatto.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2023.
- HENMAM, A.; PESSOA JR, O. Diamba Sarabamba, Coletânea de textos brasileiros sobre a maconha. ed. São Paulo: Ground, 1986.
- HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A; SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa.

Revista Química Nova, v. 29, n. 2, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/LmPbLrC3DY6Z68BK6cMHPbf/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 27 mar. 2023.

HOWLETT, A. The cannabinoid receptors, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090698002000606>>. Acesso em: 01 mar. 2023.

JOY, J. Marijuana and medicine: assessing the science base. ed. New York, National Academy Press, 1999. Disponível em: <<https://nap.nationalacademies.org/catalog/6376/marijuana-and-medicine-assessing-the-science-base>>. Acesso em: 01 mar. 2023.

LACET, E. Cannabis Medicinal. 2017. Disponível em: <<https://abracesperanca.com.br/2017/05/Cannabis-medicinal-beneficios-eaplicacoes/>>. Acesso em: 11 mar. 2023.

LEWIN, L. Phantastica: Drogues psychédéliques, stupéfiants-narcotiques, excitantes, hallucinogenes, Paris, 1970.

MANGILASCHE, F. et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 2010 julho; v. 9, n. 7, p.702-716, 2010.

MASSOUD, F; LÉGER, G. C. Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease. *Can J Psychiatry.* v. 56, n. 10, p. 579-588, 2011.

MONTEIRO, A. C. L., et al. Mecanismo de ação e principais limitações da terapêutica das demências. 2014. Dissertação de Mestrado. Disponível em: <<http://recil.ulusofona.pt/bitstream/handle/10437/9900/ana%20monteiro%20tese>

%20entregue%20dia%2013%20de%20maio.pdf?sequence=1>. Acesso em: 01 mar. 2023.

MÜLLER. J. C. 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.

NAHAS, G. A maconha ou a vida. 1 ed. Nordica, 1985.

OBID, Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas, 2011. Disponível em: <<http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/>>. Acesso em: 01 mar. 2023.

OMRAN A. The epidemiologic transition: A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Q.* v. 83, n. 4, p.731-757, 2005.

PACIEVITCH, T. Reino Plantae (Plantas), Cannabis Sativa, 2010. Disponível em: <<https://www.infoescola.com/plantas/Cannabis-Sativa/>>. Acesso em: 02 nov. 2017.

PERTWEE, R.G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.* v. 74, n.2, p. 129-180, 1997.

PISANTI, S. et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics,* v. 41, n. 2, 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/314080489_Cannabidiol_State_of_the_art_and_new_challenges_for_therapeutic_applications>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PITANGA, T. N. 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/prifix/1188/1/Avan%20farmacol%20para%20o%20tratamento/retardo%20da%20doen%20de%20alzheimer.pdf>>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PRATA, P. R. A transição epidemiológica no Brasil. Cad. Saúde Pública [Internet], v. 8, n. 2, p. 168-175, 1992.

RIBEIRO, J. A. C. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf>. Acesso em: 02 mar. 2023.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinóide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 32, Supl I, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkBj6cbjcwk/?lang=pt>>. Acesso em: 27 mar. 2023.

SELKOE, D. Preventing Alzheimer's Disease. Science, v. 337, n. 6101, p. 1488-1492, set. 2012.

SILVA, J. dos S. Doenças que podem ser tratadas com maconha, 2013. Disponível em:

<<https://www.pragmatismopolitico.com.br/2013/10/conhecadoencas-podem-tratadas-maconha.html>>. Acesso em: 25 mar. 2023.

VAN DEN ELSEN, G. A. et al. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. J Psychopharmacol, v. 31, n. 2, p. 184-191, 2017.

VAN DEN ELSEN, G. A. et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. Neurology, v. 84, n. 23, p. 2338-2346, 2015.

VAN DEN ELSEN, G. A. et al. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. Am J Geriatr Psychiatry, v. 23, n. 12, p. 1214-1224, 2015.

WALKER, J. M.; HUANG, S. M. Cannabinoid analgesia. Pharmacol Ther, v. 95, n. 2, p. 127-135, 2002.

WANG, T. et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ, v. 178, n. 13, p. 1669-1678, 2008.

WATT, G.; KARL, T. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease. Front Pharmacol, v. 8, n. 20, p. 1-7, 2017.

ZUARDI, A. W. History of Cannabis as a medicine: a review. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v. 28, n. 2, 2005.