



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CURSO DE BACARELADO EM BIOMEDICINA

LAIS SILVA CASTRO

**AVANÇOS TERAPÊUTICOS NO USO DE CANABIDIOL EM PERFIL DE
IDOSOS COM ALZHEIMER: uma revisão integrativa da literatura**

**PARNAÍBA - PI
2022**

LAIS SILVA CASTRO

**AVANÇOS TERAPÊUTICOS NO USO DO CANABIDIOL EM PERFIL DE IDOSOS COM
ALZHEIMER: uma revisão integrativa da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à banca avaliadora do Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba-UFDPar, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador (a): Prof^ª Michely Laiany Vieira Moura.

**PARNAÍBA - PI
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba Biblioteca
Central Prof. Cândido Athayde

C355a Castro, Lais Silva

Avanços terapêuticos no uso de Canabidiol em perfil de idosos com Alzheimer: uma revisão integrativa da literatura [recurso eletrônico] / Lais Silva Castro – 2022

1 Arquivo em PDF.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2022.

Orientação: Prof.^a Michely Laiany Vieira Moura

1. Doença de Alzheimer. 2. Canabidiol. 3. Tetrahydrocannabinol. I. Título.

CDD: 615.321



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO - MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA – UFDPar
Campus Min. Reis Velloso. Bairro Reis Velloso, Parnaíba / Piauí, Brasil;
CEP 64.202-020
E-mail: biomedicina@ufpi.edu.br

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 18 dias do mês de outubro de 2022, às 14 horas, em sessão remota, via plataforma virtual Meet, na presença da Banca Examinadora presidida pela **Me. Michely Laiany Vieira Moura (Orientadora)** e composta pelos examinadores: **Dr. Manoel Dias de Souza Filho e Dr. Francisco Victor Costa Marinho**. A aluna **Lais Silva Castro** apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Biomedicina intitulado: **AVANÇOS TERAPÊUTICOS NO USO DO CANABIDIOL EM PERFIL DE IDOSOS COM ALZHEIMER: uma revisão integrativa da literatura**, como requisito curricular indispensável à integralização de curso. Após reunião em sessão remota reservado deliberou e decidiu pela **APROVAÇÃO** do referido Trabalho de Conclusão de Curso, divulgando o resultado formalmente ao(s) orientando(s) e aos demais presentes (atividade remota por meio das plataformas virtuais), e eu na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo(s) aluno(s) orientado(s).

Michely Laiany Vieira Moura

Presidente e Orientador(a)

Manoel Dias de Souza Filho

Manoel Dias de Souza Filho

Francisco Victor Costa Marinho

Examinador 2

Orientando(a)

Lais Silva Castro

Orientando(a)

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é de caráter comum, progressiva que destrói a memória e outras funções mentais importantes, mas comumente em idosos, com sintomas neuropsiquiátricos referente a alterações bioquímicas e neuroanatômicas e na região do córtex cerebral. Estudos revelam que o uso do canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC) atuam no sistema nervoso central, considerado promissor para o tratamento de pacientes com DA. O presente estudo teve como objetivo geral em uma revisão da literatura avaliar o potencial terapêutico no uso do canabidiol em perfil de idosos com Alzheimer, com objetivos específicos: avaliar o potencial terapêutico do canabidiol na aplicação a Doença de Alzheimer, visando a importância dos avanços científicos, e as implicações para o uso do CBD. Quanto a metodologia trata-se de uma revisão integrativa da literatura de natureza qualitativa exploratória, com abordagem teórica de caráter descritivo. Foram consultados as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), e Google Scholar. Utilizando como Descritores, os termos: síndrome demencial; doença de Alzheimer; *cannabis*; fitocanabinóides; *c. sativa*; canabinoides; canabidiol; CBD; tetrahydrocannabinol; THC. Os resultados evidenciaram o uso do canabidiol com alto potencial terapêutico, para retardar a evolução da doença de Alzheimer em pacientes de idade avançada, por estudos que comprovam a segurança farmacodinâmica e farmacocinética de baixas doses orais de THC em idosos para progresso da memória e das funções cerebrais, destacando a importância da legislação para autorização do uso medicinal da *cannabis* para o tratamento. O canabidiol é considerado eficiente na terapêutica na Doença de Alzheimer (DA), visando a importância da prescrição médica para o uso mais seguro. Assim os efeitos neuroprotetores dos canabinoides atuam na melhora cognitiva, comportamental e aprendizagem do paciente.

PALAVRAS - CHAVE: Doença de Alzheimer; Canabidiol; Tetrahydrocannabinol.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is of a common, progressive character that destroys memory and other important mental functions, but commonly in the elderly, with neuropsychiatric symptoms referring to biochemical and neuroanatomical changes and in the region of the cerebral cortex. Studies show that the use of cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC) act on the central nervous system, which is considered promising for the treatment of patients with AD. The present study had as its general objective, in a literature review, to evaluate the therapeutic potential in the use of cannabidiol in the profile of elderly people with Alzheimer's disease, with specific objectives: to evaluate the therapeutic potential of cannabidiol in the application to Alzheimer's Disease, aiming at the importance of scientific advances, and implications for the use of CBD. As for the methodology, it is an integrative review of the literature of an exploratory qualitative nature, with a theoretical approach of a descriptive nature. The Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), and Google Scholar databases were consulted. Using as Descriptors, the terms: dementia syndrome; Alzheimer's disease; cannabis; phytocannabinoids; *C. sativa*; cannabinoids; cannabidiol; CBD; tetrahydrocannabinol; THC. The results evidenced the use of cannabidiol with high therapeutic potential, to delay the evolution of Alzheimer's disease in patients of advanced age, by studies that prove the pharmacodynamic and pharmacokinetic safety of low oral doses of THC in the elderly for the progress of memory and functions brains, highlighting the importance of legislation to authorize the medical use of cannabis for treatment. Cannabidiol is considered efficient in the treatment of Alzheimer's Disease (AD), aiming at the importance of medical prescription for safer use. Thus, the neuroprotective effects of cannabinoids act on the patient's cognitive, behavioral and learning improvement.

Keywords: Alzheimer's disease; Cannabidiol; Tetrahydrocannabinol.

SUMÁRIO

1. Introdução	8
2. Objetivo Geral	9
2.1 Objetivos específicos.....	9
3. Justificativa	10
4. Referencial Teórico	11
4.1 Histórico.....	11
4.2 Regulamentação	12
4.3 Ação farmacológica	13
5. Metodologia	15
6. Resultados e Discussão	17
6.1 Aplicações terapêuticas para uso do Canabidiol (CBD).....	21
6.2 Tratamento em idosos com Alzheimer após o uso do Canabidiol	23
6.3 Perfil terapêutico relacionado ao Canabidiol em idosos com Alzheimer no Brasil.....	24
6.4 Implicações do Canabidiol no mercado, regulamentação e avanços científicos	26
7. Conclusão	29
Referências	30

1. Introdução

O mal de Alzheimer é a forma mais comum de demência neurodegenerativa em pessoas de idade, a causa é desconhecida, mas acredita-se que seja geneticamente determinada. A doença instala-se quando o processamento de certas proteínas do sistema nervoso central começa a dar errado. Surgem, então, fragmentos de proteínas mal cortadas, tóxicas, dentro dos neurônios e nos espaços que existem entre eles. Como consequência dessa toxicidade, ocorre perda progressiva de neurônios em certas regiões do cérebro, como o hipocampo, que controla a memória, e o córtex cerebral, essencial para a linguagem e o raciocínio, memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamento abstrato (BVS, 2011).

À medida que a população mundial envelhece, espera-se que o número de pessoas que vivem com demências triplique de 50 milhões para 152 milhões até 2050 (OPAS, 2017). Com aumento da expectativa de vida, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) destaca-se como importante desafio de saúde pública, principalmente pela alta morbidade que causam. Estas doenças podem provocar sérios graus de incapacidade que afetam tanto os hábitos de vida e o bem-estar do indivíduo, quanto à economia do país (SANTOS et al., 2018).

A planta *Cannabis sativa* tem uma rica história de uso medicinal que remonta aos tempos antigos. O primeiro relato de seu uso medicinal veio do Oriente Médio e da Ásia durante o século VI a.C. Sua introdução na medicina ocidental ocorreu muito mais tarde, no início do século XIX. Esta espécie foi indicada no tratamento da dor, glaucoma, náusea, depressão e neuralgia. O valor terapêutico dos fitocannabinóides também tem sido empregado para sintomas de HIV/AIDS, tratamento e tratamento da esclerose múltipla (ELSOHLY et al., 2017).

O tratamento por canabidiol tem apresentado evidências terapêuticas em epilepsia, inclusive as refratárias, insônia, ansiedade, inflamações, distúrbios do humor, danos cerebrais, psicoses, entre outras. Já o Δ -9-THC (Delta 9 Tetrahydrocannabinol), está em estudo para epilepsias, insônia, vômitos, espasmos, dor, glaucoma, asma, inapetência, síndrome de Tourette, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, câncer neuronais e de bexiga (CURY et al., 2020). A cannabis (*Cannabis sativa*, ou cânhamo) e seus constituintes, em particular os canabinóides, são o foco de extensa pesquisa química e biológica por quase meio século desde a descoberta da estrutura química de seu principal constituinte ativo, Δ 9 - THC (ELSOHLY et al., 2017).

No sentido do tratamento sintomático, estudos vêm demonstrando que os canabinoides podem combater características da doença, como o estresse oxidativo e a neuroinflamação, envolvidas na formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, responsáveis pelas manifestações do Alzheimer. Para o uso medicinal, tem se optado por um tratamento com proporções mais equilibradas de THC e CBD. Os canabinoides melhoram as disfunções comportamentais, cognitivas, agem visando vários processos de sinalização, como dor, processamento anormal de peptídeos beta amiloides (Ab) e da proteína TAU, neuroinflamação, excitotoxicidade, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, os quais desempenham um papel fundamental no tratamento da DA (Doença de Alzheimer) (BJHR, 2021).

Tema

Avanços terapêuticos no uso do Canabidiol em perfil de idosos com Alzheimer no mundo: uma revisão integrativa da literatura.

Problema

Qual a diferenciação de pacientes sob o uso do canabidiol, quais implicações que dificultam a obtenção do tratamento e o porquê da terapêutica ainda ser pouco utilizada?

2. Objetivo Geral

Revisão da literatura para avaliar o potencial terapêutico no uso do canabidiol em perfil de idosos com Alzheimer.

2.1 Objetivos específicos

- Apresentar as aplicações terapêuticas para uso do CBD.
- Verificar o tratamento de idosos com Alzheimer após o uso do canabidiol.
- Delinear o perfil terapêutico relacionado ao canabidiol em idosos com Alzheimer no Brasil.
- Abordar os avanços científicos e regulamentação técnica para o canabidiol.

3. Justificativa

O mal de Alzheimer acomete por ano cerca de 2 milhões de pessoas, na sua grande maioria idosos, embora não tenha cura, a forma de tratamento pode ser estabelecida com medicações já na fase inicial da doença, aliviando os sintomas temporariamente, porém resulta em efeitos colaterais. As opções de tratamento existentes são farmacológicas e não farmacológicas, as farmacológicas incluem drogas como os inibidores da acetilcolinesterase, além de ansiolíticos, antipsicóticos ou antidepressivos. As opções não farmacológicas são a fisioterapia e a terapia ocupacional para estimular o cérebro e a memória, contudo essas opções limitam apenas ao retardo da doença e não a sua melhora (ARAÚJO, 2021).

Estudos voltados para medicina canabinoide ganha visibilidade, hoje o uso do canabidiol é retratado como uma via terapêutica que ganhou destaque nos últimos anos, obtendo efeitos neuroprotetores, que podem ajudar na melhora cognitiva e comportamental em pacientes com Alzheimer. Porém, algumas implicações dificultam que a grande maioria de pacientes tenha acesso a esse tipo de tratamento, principalmente no Brasil, tanto por questões políticas quanto sociais.

Mesmo sendo o Alzheimer um problema de saúde pública comum para um determinado grupo de pessoas, o acesso pela terapêutica do canabidiol ainda é um caminho árduo, além de ser burocrático, e de certa forma inviável para um grupo de pessoas com baixa renda. Atualmente são poucas indústrias farmacêuticas que produzem o medicamento no Brasil, resultando no aumento de custos a partir do momento em que é exportado de outro país. O mercado mundial do canabidiol é amplo e promissor, tanto para tratar doenças, quanto para economia. Os medicamentos podem apresentar formas farmacêuticas diversificadas, podendo ser de origem natural ou sintéticos.

Foram desenvolvidos extratos medicinais padronizados de *Cannabis*, com concentrações conhecidas de THC (Tetrahydrocannabinol) e CBD (Canabidiol), os dois fitocannabinoides majoritários escolhidos como indicadores de qualidade. Medicamentos deste tipo são conhecidos como “medicamento à base de Cannabis” (Cannabis-based medicine) para indicar sua origem vegetal. Na legislação brasileira, seriam considerados no contexto da fitoterapia. A experiência mostram que preparações contendo THC e CBD são mais bem toleradas em comparação ao THC isolado. Extrato seco padronizado que vem sendo utilizado no tratamento de epilepsias refratárias. Pois, o preparado a partir das linhagens adequadas de plantas, possui pouquíssimo THC e altos níveis de CBD (PAMPLONA,

2014). As pessoas que procuram esse meio, são pacientes que não obtiveram sucesso no tratamento de doenças com outros medicamentos.

A prescrição médica desses medicamentos é restrita para especialistas em neurologia e suas áreas de atuação, de neurocirurgia e psiquiatria. A demanda maior é voltada para pacientes que convivem com dores cônicas, onde não houve sucesso com tratamento convencional. Já na doença de Alzheimer, por ser de caráter comum e progressivo, é corriqueiro no avançar da idade que haja o comprometimento de conexões das células cerebrais, alterando funções mentais importantes. O medicamento a base de *Cannabis*, ajuda na cognição do paciente, porém na maioria dos tratamentos, mesmo com o uso da *Cannabis*, ainda é utilizadas outras medicações indicadas pelo médico, há outro grupo de pacientes que faz o uso unicamente da *cannabis*, suficiente para o tratamento. Com o avançar da medicina terapêutica foi essencial o estudo científico para revelar os conhecimentos já existentes sobre o uso terapêutico da *Cannabis* tanto para doenças em gerais como no tratamento de paciente portadores da doença de Alzheimer.

4. Referencial Teórico

4.1 Histórico

Antes da Era Cristã, a *Cannabis* foi utilizada na Ásia como medicamento, com grande importância na Índia. A introdução da *Cannabis* na Medicina Ocidental ocorreu em meados do século XIX, atingindo o clímax na última década deste século, com a disponibilidade e o uso de extratos e tinturas da *Cannabis*. A identificação da estrutura química de componentes da *Cannabis* e a possibilidade de se obter seus constituintes puros foram relacionadas a um aumento significativo no interesse científico pela planta, desde 1965. Este interesse foi renovado nos anos 90, com a descrição dos receptores de canabinóides e a identificação de um sistema canabinóide endógeno no cérebro (ZUARDI, 2005).

Acredita-se que no Brasil a *Cannabis* tenha sido introduzida simultaneamente com a descoberta do país, trazida pelas caravelas portuguesas e navios que transportavam os escravos africanos durante a fase colonial. Com o passar dos anos o uso recreativo da planta disseminou-se entre os escravos negros, avançando ao uso também pelos índios, que posteriormente iniciaram o cultivo da *Cannabis* no país (BORILLE, 2016). Ao decorrer da evolução as pesquisas voltadas para a planta *Cannabis* ganhou ainda mais notoriedade no campo medicinal, o que levou a repercussão e reconhecimento como um fitoterápico, produtos obtidos de plantas medicinais ou de seus derivados (ANVISA, 2022).

O termo *Cannabis* na classificação taxonômica se refere a um gênero de plantas

da família *Cannabaceae*, da ordem *Rosales*, no filo *Angiospermas* pertencente ao reino *Plantae*. O gênero, por sua vez, tem três espécies: *Sativa*, *Índica* e *Ruderalis* (AMAME, 2022). Em todas essas plantas os sexos são separados, de forma que existem plantas femininas e masculinas (RIBEIRO et al., 2007). Uma característica comum de todas as plantas de *Cannabis* é a presença de compostos secundários chamados de “canabinoides”, ou mais precisamente “fitocannabinoides”. Há mais 100 fitocannabinoides diferentes, produzidos predominantemente em tricomas crescendo em *Cannabis* femininas inflorescências (MCCABE et al., 2020).

Os canabinoides são mais concentrados na resina secretada por glândulas epidérmicas localizadas na superfície das folhas, sobre tudo nos brotos mais altos do arbusto e nas inflorescências, onde as maiores concentrações de canabinoides são encontradas. Os frutos da *Cannabis* se assemelham a minúsculas amêndoas de casca muito fina e lisa, fazendo com que sejam frequentemente confundidos com sementes (RIBEIRO et al., 2007).

O mais reconhecido canabinoide é tetrahydrocannabinol (THC), conhecido por seus efeitos psicotrópicos. A presença de O THC é onde a diferença entre 'cânhamo' e 'maconha' entram em jogo. Esses termos não refletem na taxonomia nem na classificação filogenética, e em vez disso, são um reflexo das plantas perfil de canabinoides e os associadas restrições legislativas. A maconha tem variedades que produzem THC como seu principal canabinoide, e os níveis de THC podem atingir até 20 a 30% da flor feminina seca massa. No entanto, se o teor de THC de uma planta está abaixo de 0,3% de flor seca massa (a legislação varia de 0,2 a 1% entre países), e seu consumo, portanto, não tem efeitos alucinógenos, a planta é considerada cânhamo (MCCABE et al., 2020).

4.2 Regulamentação

Foi na década de 1930 que a repressão da maconha ganhou força no Brasil. Possivelmente essa intensificação das medidas policiais surgiu, pelo menos em parte, devido à postura do delegado brasileiro na II Conferência Internacional do Ópio, realizada em 1924, em Genebra, pela antiga Liga das Nações. Constava da agenda dessa conferência discussão apenas sobre o ópio e a coca. E, obviamente, os delegados dos mais de 40 países participantes não estavam preparados para discutir a maconha. Esta postura repressiva permaneceu durante décadas no Brasil, tendo para isso o apoio da Convenção Única de Entorpecentes, da Organização das Nações Unidas (ONU) de 1961 (CARLINE, 2006).

No Brasil a importação de extratos medicinais de *Cannabis* foi regulamentada pela

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da RDC nº 17/2015, após o Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução RE nº 2.113/2014, autorizar a prescrição compassiva de canabidiol para tratamento de epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais. Em 2016 a ANVISA incluiu na autorização de importação para uso médico pessoal, através da RDC 66/2016, a planta *C. sativa*, partes da planta e de seus compostos, incluindo o THC. Um ano depois foi registrado no Brasil o medicamento Mevatyl®, indicado para controle da espasticidade na esclerose múltipla, constituído por extrato hidroalcoólico de *Cannabis sativa L.* contendo 27 mg mL⁻¹ de THC e 25 mg mL⁻¹ de CBD, além de outros canabinoides minoritários e terpenos. Devido ao teor mais alto de THC em relação ao CBD, este medicamento é contra-indicado para controle de convulsões e para pacientes menores de 18 anos (ROCHA, 2020).

Apesar disso, a regulamentação do Mevatyl®, não facilitou para a população que necessita deste medicamento, tendo em vista que ainda existe muita burocracia e o custo de aquisição não é acessível a todos os níveis sociais, com base na lista de preços de medicamentos divulgada pela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). Além disso, para que o paciente possa realizar a importação, é necessário atender todas as exigências constantes na RDC de 2015 para ser emitida uma autorização pela ANVISA (SOUSA, 2021).

Atualmente a Anvisa por meio da Resolução RE 17/2022, a autorização sanitária de mais um produto medicinal à base de *Cannabis*. Trata-se do EXTRATO DE CANNABIS SATIVA GREENCARE 79,14 MG/ML, da Greencare Pharma. Destaca-se que esse já é o décimo produto à base de *Cannabis* aprovado conforme a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 327/2019. A norma permite que produtos fabricados por empresas certificadas quanto às Boas Práticas de Fabricação (BPF), que foram totalmente avaliados em relação à sua qualidade e adequabilidade para uso humano, possam ser disponibilizados à população brasileira (ANVISA, 2022).

4.3 Ação farmacológica

O sistema endocanabinoide é fundamental no controle da resposta imune, apetite, sono, estresse, emoção, dor, locomoção, funções cardiovascular e bronco pulmonar, pressão intraocular, inflamação e reprodução, entre outros aspectos da fisiologia e do comportamento. A desregulação do sistema canabinoide pode estar envolvida nas causas de pressão, dependência psicológica, epilepsia, esquizofrenia e doença de Parkinson (RIBEIRO et al., 2007).

A longa história da *Cannabis* teve sua evolução estimulada e conduzida para a medicina após a descoberta e caracterização química do seu principal princípio ativo, o Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC). Seus principais derivados, utilizados na prática médica, são o Drabinol e a Nabilona. Em 1988, um sítio de ligação para o THC foi identificado no cérebro de ratos e, em 1990, foi clonado o primeiro receptor canabinoide.

O sistema endocanabinoide compreende os receptores, os agonistas endógenos e o aparato bioquímico relacionado responsável por sintetizar essas substâncias e finalizar suas ações. Os receptores foram nomeados pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology* - IUPHAR), de acordo com sua ordem de descoberta, como receptores CB₁ e CB₂ (SAITO et al., 2010). O CB₁ é o mais abundante receptor GPCR (receptores de membrana ligados-a-proteína G) no cérebro, expresso predominantemente nos neurônios pré-sinápticos, mas também se encontra presente no sistema nervoso periférico, enquanto o CB₂ está presente nas células do sistema imunológico (MATOS et al., 2006).

A ação dos canabinoides sobre esses receptores provoca a redução da liberação de neurotransmissores, diminuindo a excitação neuronal. No entanto, dependendo da região cerebral no qual os endocanabinoides são produzidos, eles geram efeitos fisiológicos muito diferentes. Algumas das funções conhecidas são, por exemplo, regulação de temperatura corporal, regulação do apetite, redução do limiar de dor e modulação de processos cognitivos. Já os fitocanabinoides da maconha, agem indiscriminadamente em todas as regiões cerebrais onde os receptores CB₁ são expressos, tendem a causar efeitos complexos, envolvendo estas funções cerebrais, e outras. É muito conhecida a “tétrade” de efeitos canabinoides, envolvendo efeitos de analgesia, hipotermia, sedação e catalepsia, como uma característica marcante do uso de fitocanabinoides, principalmente em doses altas (PAMPLONA, 2014).

A descoberta de receptores específicos para canabinoides no cérebro foi de extrema importância, porque permitiu que cientistas localizassem no cérebro os circuitos nos quais a maconha exerce sua ação farmacológica. Percebendo o gigantesco potencial terapêutico da *Cannabis* no organismo humano, tendo em vista a capacidade de proporcionar equilíbrio ao sistema nervoso, como também a sistemas periféricos (NETO, 2019).

Os receptores CB₁ foram encontrados em neurônios envolvidos na transmissão e processamento de estímulos dolorosos localizados em diversos órgãos do corpo, bem como na medula espinhal, e no encéfalo. E a ativação destes receptores reduz a transmissão dos sinais de dor vindos de terminais nervosos periféricos, impedindo que essas informações cheguem aos circuitos cerebrais responsáveis pela sensação da dor, entre eles, a

região do cérebro denominada substância periaquedutal cinzenta. A ativação de CB₁ diretamente nesses circuitos impede a percepção da dor, mesmo que os sinais periféricos fluam normalmente (RIBEIRO et al., 2007).

A localização destes receptores se relaciona com algumas doenças que podem ser alvo terapêutico dos fitocanabinoides, por exemplo, a degeneração dos neurônios piramidais do hipocampo está relacionada com a síndrome de Alzheimer, enquanto a degeneração dos gânglios da base está relacionada à síndrome de Parkinson (ANDRADE, 2020).

O Alzheimer é uma patologia que pode ser classificada em maior ou menor grau, ou seja, existem pacientes portadores estando em estado inicial e ainda não possuem comprometimento significativo da memória e das habilidades físicas, motoras e intelectuais. No entanto, existem casos no qual o portador se encontra em um estado mais tardio, com quadro demencial, por exemplo, onde, na maior parte do tempo, não responde por ele e não tem controle. Além da perda da capacidade de resolver questões simples e coordenação motora, suas memórias oscilam, necessitando, assim, de cuidados especiais que demandam maior tempo de cuidado dos responsáveis (CAETANO et al., 2017). O uso de THC e CBC em alguns estudos científicos reduz o comprometimento da memória em estágios mais avançados do Alzheimer, além de prevenir e reparar a neurodegeneração e neuroinflamação e ser um possível antioxidante (ARAGÃO et al., 2022).

5. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura de natureza qualitativa exploratória, com abordagem teórica de caráter descritivo da análise na avaliação do potencial terapêutico do canabidiol em pacientes com Alzheimer. Uma investigação mais aprofundada na temática abordada, possibilitando maior aperfeiçoamento do conteúdo, e ressaltando os resultados significativos com base científica.

A pesquisa foi feita por banco de dados de artigos científicos, entre os anos de 2014 a 2022, mediante a utilização de três bases de dados eletrônicas, sendo elas Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), e Google Scholar. Utilizando os descritores em português, que foram: Doença de Alzheimer; *Cannabis*; Fitocanabinóides; *Cannabis sativa*; canabinoides; canabidiol; CBD; tetrahydrocannabinol; THC. E em inglês: Alzheimer's Disease; *Cannabis*; Phytocannabinoids; *Cannabis sativa*; cannabinoids; cannabidiol; CBD; tetrahydrocannabinol.

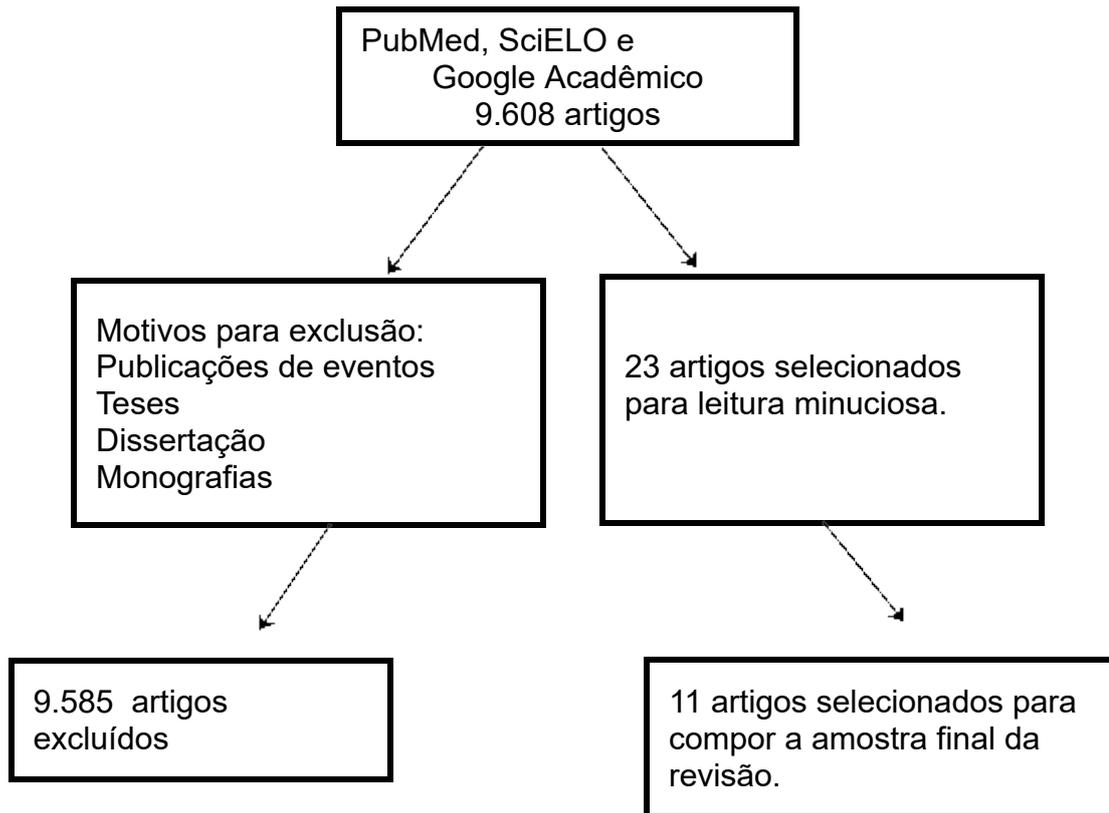
Nos critérios de inclusão foram utilizados: artigos originais, meta-análise, relato

de caso, estudo cruzados, estudos clínicos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados, e revisão de literatura somente para o tópico de legislação, nos idiomas: português e inglês; considerando os objetivos dos artigos e métodos utilizados; além das palavras-chave aplicadas, publicados entre os anos de 2014 a 2022. Listados nas bases de dados selecionadas. A escolha desse período contemplará ao critério de temporalidade, em que se considerará o delineamento de 08 anos, por atender publicações mais atuais. Os critérios de exclusão foram: artigos que não tinham aderência a temática, sites, publicações de teses, anais de congressos, dissertações e monografias.

Após a seleção criteriosa dos artigos foram analisados por leitura seletiva e exploratória, mediante a análise e interpretação dos textos. Após essa etapa os artigos foram comparados e discutidos segundo a literatura científica, divididos em sessões de discussão, apresentando as aplicações terapêuticas para uso do Canabidiol; verificando o tratamento de idosos com Alzheimer após o uso do canabidiol. Delineando o perfil terapêutico relacionado ao canabidiol em idosos com Alzheimer no Brasil; Regulamentação e avanços científicos.

6. Resultados e Discussão

Nas características gerais dos estudos foram localizados 9.608 artigos, foram lidos seus respectivos títulos, resumos, considerando os objetivos dos artigos e métodos utilizados e palavras-chave, sendo selecionados 11 artigos, encontram-se distribuídos na figura 1.



Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos encontrados no PubMed, SciELO e Google Acadêmico para uma revisão de literatura de natureza qualitativa exploratória, 2022.

Distribuição e análise dos artigos selecionados como amostra

Para auxiliar na análise, foi realizada inicialmente uma leitura exploratória, com a especificação dos descritores selecionados, os artigos foram escolhidos. Dos 9.608 artigos encontrados, 9.585 não tinham conexão ao tema apresentado, selecionados 23 artigos para leitura minuciosa, restando 11 artigos após a análise, para compor a amostra final. Quanto ao ano das publicações no recorte temporal entre 2014 e 2022 Quadro 1.

Quadro 1 - Distribuições das publicações entre os anos de 2014 a 2022.

ANO	Nº DE ARTIGOS
2014	2
2015	1
2016	-
2017	1
2018	-
2019	2
2020	1
2021	1
2022	2

Fonte: Dados de pesquisas 2022.

No quadro 1, descreve por ano a quantidades de artigos selecionados para o estudo. Desta forma foram escolhidos 11 artigos no total, lidos e distribuídos no quadro 2, apresentando as principais informações como autor/ano, objetivo da pesquisa, métodos de pesquisa e conclusão. Os resultados que estão expostos no quadro 2, estão correlacionados com os objetivos desse artigo, os quais são: as aplicações terapêuticas para o uso do CBD; verificação do tratamento em idosos com Alzheimer após o uso do CBD; delimitação do perfil terapêutico relacionado ao canabidiol em idosos com Alzheimer no Brasil; Regulamentação e avanços científicos. No quadro 2 observa-se a distribuição dos artigos iniciando com o número de artigos selecionados, o autor e o ano de publicação seguidos de objetivos, e quais metodologias aplicadas e por fim, complementando com a conclusão referente a cada artigo descrito.

Quadro 2. Caracterização dos artigos selecionados. Segundo autor/ano, objetivo, método e conclusão.

N	Autor/Ano	Objetivo	Método	Conclusão
1	Hawken, et al., (2019)	Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos para produzir estimativas gerais a eficácia e aceitabilidade dos canabinoides para o tratamento da SNP.	Análise sistemática, (Revisão e meta-análise de ensaios clínicos).	Há evidências preliminares para a eficácia e tolerabilidade de canabinoides como tratamentos para NPS. Mais estudos de base populacional são necessários para caracterizar sua eficácia e aceitabilidade.
2	Elsen, et al., (2015)	Avaliar a segurança, farmacodinâmica e farmacocinética de múltiplas doses orais de THC em idosos com demência.	Estudo cruzado, randomizado, duplo-cego.	As doses de THC são seguras e bem toleradas por idosos frágeis com demência. No geral, o THC mostrou efeitos farmacodinâmicos menores em idosos frágeis do que o esperado com base em dados para adultos jovens saudáveis. Esses dados tranquilizadores justificam mais estudos farmacodinâmicos e de eficácia com doses mais altas de THC em pacientes idosos com demência.
3	Manuel, et al., (2014)	Analisa o estado do sistema endocanabinoide durante a progressão da DA. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com os estágios neuropatológicos de Braak.	Experimental.	A hiperatividade inicial do sistema endocanabinoide é responsável pela possível compensação do comprometimento sináptico; no entanto, a causa íntima e desconhecida da DA contínua com a neurodegeneração e determina a perda de CB ₁ sinapses. CB ₁ estimulação pode ter relevância terapêutica durante os estágios inicial e moderado da DA.
4	Matthew R, et al., (2014)	Explorar a eficácia e segurança do dronabinol como tratamento adjuvante para agitação e comportamento agressivo em pacientes com demência grave.	Análise sistemática, retrospectiva de prontuários.	A adição de dronabinol aos regimes de tratamento dos pacientes foi associada a reduções significativas em todos os domínios da Escala de Agitação de Pittsburgh. Também houve melhorias significativas nos escores de impressão global clínica, duração do sono e porcen-

				tagem de refeições consumidas durante os períodos de tratamento.
5	Hofer, et al., (2020)	Avaliação do caso clínico de uma paciente do sexo feminino diagnosticada com DA com declínio cognitivo contínuo e sintomas comportamentais relacionados à demência, com o uso do dronabinol.	Relato de caso clínico.	Os canabinoides têm um perfil farmacológico distinto que pode oferecer uma abordagem farmacológica alternativa aos antipsicóticos e sedativos para o tratamento em pacientes com DA. Além disso, o efeito benéfico no apetite e na dor pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com DA.
6	Martins, et al., (2022)	Aborda o efeito benéfico dos canabinoides em micro doses na melhoria da memória e das funções cerebrais de um paciente com doença de Alzheimer em estágio leve.	Relato de caso.	Evidências originais de que a microdosagem de canabinoides pode ser eficaz como tratamento da doença de Alzheimer.
7	Bittes, et al., (2021)	Descreve a experiência de familiares/cuidadores de pessoas portadoras da doença de Alzheimer que estejam usando o canabidiol como forma de tratamento por intermédio do Instituto Acalme (Associação Cannabis Luz Medicinal).	Pesquisa qualitativa de método descritivo.	Para a saúde esse estudo é relevante para que se possa entender um pouco mais sobre o tema visto que é uma terapêutica que vem crescendo a cada ano.
8	Jesus, et al., (2017)	Estudo buscou-se focar nos recentes casos de pacientes que utilizam a maconha de forma medicinal, e que buscam na justiça o direito a importar e/ou cultivar a planta em busca de uma melhor qualidade de vida.	Relato de caso.	Apresenta inúmeros benefícios terapêuticos da maconha, acentua-se o direito à vida e à dignidade da pessoa humana como direitos supremos.
9	Borges, et al., (2019)	Buscou analisar a criminalização do cultivo da maconha para fins medicinais, abordando argumentos de natureza política, jurídica e terapêutica.	Estudo de caso.	E a conduta dos pais não poderia ser considerada crime e que o salvo-conduto deveria ser – como foi – concedido.
10	Penha, et al., (2019)	Visam apresentar o contexto histórico da maconha, bem como a legislação e a autorização brasileira em torno do tratamento.	Revisão narrativa de literatura utilizando-se sites governamentais	<i>Cannabis</i> sativa para uso medicinal em prol dos princípios constitucionais da dignidade da pessoa humana, do direito à saúde e da isonomia, na busca de atender a necessidade de cada paciente, tanto no âmbito medicinal quanto no custo-benefício, facilitando o acesso ao medicamento por milhares de famílias brasileiras

11	Gregório, et al., (2022)	Destaca o uso do canabidiol, e os desafios enfrentados para obtenção e luta na justiça.	Revisão narrativa de literatura utilizando-se sites governamentais	O Brasil demonstra grande potencial na pesquisa e desenvolvimento de produtos medicinais à base de <i>Cannabis</i> . No entanto, investimentos públicos e privados contínuos na pesquisa, a atualização de leis que permitam o cultivo para fins científicos e medicinais da planta, e o desenvolvimento e produção de medicamentos à base da planta no país são necessários para a sua consolidação neste campo.
----	---------------------------------	---	--	---

Fonte: Dados de pesquisas, 2022.

6.1 Aplicações terapêuticas para uso do Canabidiol (CBD)

Recentemente, os canabinoides tornaram-se um tratamento popular para uma variedade de condições médicas, incluindo dor crônica e distúrbios psiquiátricos, e demência. As evidências disponíveis sugerem que existem múltiplas propriedades neuroprotetoras dos canabinoides. Ligantes no CB₁ os receptores de *Cannabis* reduzem a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos, incluindo glutamato. Como excesso de glutamato na sinapse pode levar ao estresse oxidativo e danos aos neurônios promovendo neurodegeneração, este é considerado um mecanismo terapêutico para os canabinoides na demência. Como a neurodegeneração é uma característica comum aos vários tipos de demência, os efeitos neuroprotetores dos canabinoides podem, portanto, ser benéficos para retardar a progressão dessas doenças (HAWKEN et al., 2019).

Nos estudos de Hawken Et Al., (2019) exploraram o tetrahydrocannabinol, dronabinol, e nabilona, em 208 participantes que forneceram dados para informar a eficácia combinada de canabinoides para NPS (sintoma neuropsiquiátrico) de demência. O dronabinol é um agonista parcial em ambos os CB₁ e CB₂ e, através das vias do segundo mensageiro, inibe a adenilato ciclase e reduz as concentrações de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Dronabinol é considerado a versão “purificada” do THC. Destacando o THC e as substâncias semelhantes ao THC que sozinhos podem ser menos eficazes do que quando combinados com outros canabinoides, como o CBD. Houve variações substanciais na dosagem de canabinoides usada nos estudos. Por exemplo, as doses de dronabinol usadas nos estudos foram moderadas, mas mais altas do que as doses de THC; no

entanto, o próprio dronabinol tem uma baixa biodisponibilidade (aproximadamente 4% a 20%) e, se combinado com baixa dosagem, pode ter indicado regimes de dosagem ineficazes. A nabilona, outro análogo canabinoide sintético do THC, é mais potente que o dronabinol e tem maior biodisponibilidade (aproximadamente 60%) conforme a literatura. Portanto, estudos maiores usando doses apropriadas de canabinoides variados ajudariam a abordar as limitações do estudo identificadas aqui e substanciar formalmente a utilidade dos canabinoides no tratamento de NPS comum à demência. Nem todas as demências têm a mesma neurobiologia, mas nesse estudo, aproximadamente 85% dos pacientes foram diagnosticados com Alzheimer, a maioria mulheres de aproximadamente 78 anos, e com consequência a principal indicação de tratamento foi agitação intensa ou comportamento agressivo, ou recusa alimentar, o tratamento foi considerado significativo (HAWKEN et al., 2019).

Além dos receptores canabinoides CB₁ e CB₂, o THC também interage com outros receptores e neurotransmissores no cérebro, como acetilcolina, dopamina, serotonina, ácido gama aminobutírico, glutamato, norepinefrina, prostaglandinas e peptídeos opioides. Essas interações amplas e complexas estão subjacentes aos potenciais efeitos farmacológicos do THC como candidato a medicamento de múltiplos alvos para o controle do comportamento, humor, dor e anorexia em pacientes com demência (ELSEN et al., 2015).

No estudo de Elsen Et Al., (2015) verifica a segurança, farmacodinâmica e farmacocinética de múltiplas doses orais de delta-9-tetrahydrocannabinol em idosos com demência, (idade média $77,3 \pm 5,6$). Por 12 semanas, os participantes receberam aleatoriamente THC oral (semanas 1 - 6, 0,75 mg; semanas 7 - 12, 1,5 mg) ou placebo duas vezes ao dia por 3 dias, separados por um período de 4 dias. Dos 10 participantes, sete participantes eram homens; e nove participantes tinham doença de Alzheimer. No geral, a adesão ao tratamento com a medicação do estudo foi alta (THC 99%; placebo 97,5%). Foi feita a avaliação de segurança e tolerabilidade onde todos os participantes completaram o estudo conforme programado. Em geral, o THC foi seguro e bem tolerado por esses idosos. No total, 98 eventos adversos foram relatados durante o período do estudo, destes apenas seis efeitos adversos (6% do total de eventos adversos) foram considerados (possivelmente) relacionados ao THC, dois com 0,75 mg (tontura e fadiga em um paciente cada) e quatro com 1,5 mg (agitação em três pacientes e fadiga em um paciente). Todos eram de natureza leve e transitória. Não houve eventos adversos graves relacionados ao THC.

Estudos com esses achados sugerem que em baixas doses de THC são seguras

e bem toleradas por idosos frágeis com demência. O THC oral foi rapidamente absorvido, apresentando farmacocinética dose-linear, com concentrações plasmáticas máximas sendo atingidas entre 1 e 2 h após a administração, embora houvesse considerável variabilidade interindividual. No geral, o THC mostrou efeitos farmacodinâmicos menores em idosos frágeis do que o esperado com base em dados para adultos jovens saudáveis. Esses dados tranquilizadores justificam mais estudos farmacodinâmicos e de eficácia com doses mais altas de THC em pacientes idosos com DA (ELSEN et al., 2015).

Manuel Et Al., (2014) analisou o estado do sistema endocanabinoide durante a progressão em amostras de tecido cerebral e descreveu 17 casos de controle e 36 pacientes com DA (Doença de Alzheimer) que foram obtidas do banco de tecidos do Hospital de Bellvitge, em Barcelona, e subdivididos por grau, onde CB₁ os receptores foram mais eficientes nos pacientes nos estágios iniciais da DA, especificamente nas áreas hipocâmpais. Estes regulamentos sobre CB₁ a sinalização pode preceder o acúmulo dos marcadores neuropatológicos em áreas específicas do cérebro. Ao contrário, nos estágios mais avançados doença de alzheimer, CB₁ tem eficácia diminuída tanto no hipocampo como no córtex frontal. A modulação do CB₁ a densidade segue o mesmo padrão, mas ocorre mais tarde no curso da DA. A hiperatividade inicial do sistema endocanabinoide é responsável pela possível compensação do comprometimento sináptico; no entanto, a causa íntima e desconhecida da DA contínua com a neurodegeneração e determina a perda de CB₁ sinapses. Com esse estudo pode-se observar que a CB₁ com sua estimulação pode ter relevância terapêutica principalmente durante nos estágios inicial e moderado da DA.

6.2 Tratamento em idosos com Alzheimer após o uso do Canabidiol

A importância dos estudos voltados para verificação da eficiência do tratamento de Alzheimer após o uso de canabidiol, é significativo para obtenção de resultados positivos esperados. Matthew R et al., (2014) no seu estudo com 40 pacientes internados na Unidade de Internação de Neuropsiquiatria Geriátrica do Hospital McLean diagnosticados com demência, 12 eram homens e 28 eram mulheres. Treze indivíduos foram diagnosticados com DA, 7 com demência vascular, 15 com demência de etiologia mista, 1 com demência frontotemporal e 4 com demência sem outra especificação, tratados com dronabinol por distúrbios comportamentais ou de apetite. Classificaram independentemente a gravidade dos distúrbios comportamentais em cada sujeito, com base nos dados do prontuário médico, usando a Escala de Agitação de Pittsburgh (PAS), Impressão Clínica Global (CGI) registradas antes do tratamento com dronabinol e após 7 dias de tratamento com

dronabinol. Todos os domínios do PAS diminuíram significativamente, a agitação motora, agressividade, e resistir ao cuidado. E as classificações CGI também melhoraram após 1 semana de tratamento com dronabinol, o corporal, e Ingestão de alimentos. A redução da resistência ao cuidado é um achado particularmente importante, pois esse comportamento torna o cuidado mais difícil; portanto, o dronabinol pode ser promissor para reduzir a sobrecarga do cuidador e melhorar os resultados para os pacientes.

No estudo de relato de caso de Hofer et al., (2020) descreveu um caso clínico de uma paciente do sexo feminino diagnosticada com DA com declínio cognitivo contínuo e sintomas comportamentais relacionados à demência. Entre 2008 e 2019, o paciente foi examinado semestralmente na clínica de memória da Universidade Médica de Innsbruck, Áustria. Em cada visita, o estado cognitivo e o tratamento farmacológico foram avaliados.

Testes neuropsicológicos com o Mini Mental State Examination (MMSE) e The Consortium on the Establishment of a Registry in Alzheimer's Disease (CERAD)-Plus Neuropsychological Battery, revelaram uma pontuação no MMSE de 18 e déficits na memória verbal e figural, velocidade psicomotora, funções executivas e fluência verbal. Esses resultados corresponderam a um estágio moderado de demência. O Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) indicaram sintomas leves de depressão, ansiedade e delírio (Hofer et al., 2020).

O uso do dronabinol oral nesse relato de caso se mostra um candidato promissor para o tratamento de sintomas comportamentais como agitação, agressividade e ansiedade, mesmo em um estágio grave da DA. Período de acompanhamento muito longo de 11 anos com um registro próximo e detalhado de dados clínicos, histórico de medicamentos e PNs foi essencial para um estudo mais concreto. Assim, observando o efeito positivo do dronabinol na agressividade e ansiedade foi mediado pela ativação dos receptores canabinoides 1 (CB₁) e a ativação de endocanabinoides (HOFER et al., 2020).

6.3 Perfil terapêutico relacionado ao Canabidiol em idosos com Alzheimer no Brasil

Em âmbito nacional, a terapia canábica enfrenta vários obstáculos, desde a regulamentação a questões judiciais que dificultam as pesquisas e obtenção do produto para terapia. Mesmo com tantas dificuldades, a justiça através do salvo-conduto garante a segurança judicial do tratamento perante a lei. Porém, muitas pessoas enfrentam dificuldades maiores para obtenção do medicamento, como o valor, a exportação, ou até mesmo o plantio com aprovação da justiça. Alguns estudos de caso acompanham o cotidiano e as dificuldades enfrentadas por pessoas que sofrem por doenças de difícil cura, que optam

pelo tratamento não convencional que ganha espaço e visibilidade na terapêutica atualmente.

Martins et al., (2022) que descreve o estudo dos fitocanabinoides administrados em micro doses que podem mitigar o desequilíbrio neuroquímico induzido pela DA, uma extensa revisão pré-clínica e clínica que demonstrou o uso terapêutico de canabinoides para doenças panóplias, incluindo DA. Além disso, um agonista canabinoide sintético (0,5 mg) mostrou efeitos benéficos na agressividade relacionada à DA e nas mudanças de humor noturnas, por pelo menos 3 meses. O paciente é um homem branco, descendente de italianos, de 75 anos, é agricultor autônomo, morador do interior do Planalto, Paraná, Brasil. O paciente foi diagnosticado com DA em estágio 1 e 4 conforme o Clinical Dementia Rating (CDR) e a Global Deterioration Scale/Functional Staging of Dementia the Alzheimer Type (GDS/FAST), respectivamente. As condições neurológicas clínicas mostraram perda de memória; desorientação espacial e temporal; esquecimento (por exemplo, em relação a pessoas e fatos), contação constante de histórias no modo de repetição; falta de iniciativa; sinais de possível depressão; dificuldades de organização, planejamento e execução de ações; incapacidade de realizar tarefas simples de higiene e culinária; e, portanto, incapacidade de viver sem assistência.

Foi conduzido segundo a Declaração de Helsinque sobre Princípios Éticos para Pesquisa Médica Envolvendo Seres Humanos, adotada pela Assembleia Geral da Associação Médica Mundial (1996), e seguiu o Ministério da Saúde do Brasil (do português, Ministério da Saúde do Brasil) recomendações. O tratamento inicial consistiu em 500 µg de THC para os 150 dias iniciais; 750 µg de THC durante os próximos 60 dias; 1 mg de THC por 30 dias; 650 µg de THC nos 30 dias seguintes; 350 µg por 60 dias; 300 µg de THC por 30 dias; e finalmente, 500 µg de THC por 60 dias. A flutuação da dose reflete as decisões clínicas na tentativa de encontrar uma dose ótima, sendo 500 µg a dose mais utilizada. Ressalta-se que o paciente continua a usar o extrato nesta dose sem qualquer medicamento adicional de uso contínuo, após o término da avaliação/acompanhamento oficial deste relato de caso (MARTINS et al., 2022).

Este relato de caso descreve o efeito terapêutico da microdosagem de canabinoides usando um extrato rico em THC para o tratamento de sintomas mnemônicos e não mnemônicos de um paciente com DA. O tratamento induziu um aumento do Miniexame do Estado Mental (MEEM) e uma redução dos escores da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer-Subescala Cognitiva (ADAS-Cog). Além disso, o paciente e seu cuidador relataram uma melhora substancial na qualidade de vida, enquanto outras avaliações comportamentais e bioquímicas de acompanhamento não mostraram sinais de toxicidade ou efei-

tos colaterais significativos. Este tratamento experimental representa uma melhoria em comparação com o atual tratamento de Alzheimer aprovado que retarda a progressão da doença (Martins et al., 2022).

Bittes et al., (2021) aplicou sua pesquisa de forma descritiva de caráter qualitativo, onde houve a coleta de dados após a autorização do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) cujo protocolo segue com o nº. 5.069.622, em seguida a pessoa interessada em participar preencheu um questionário via “Forms” para análise dos critérios de participação. Por fim, a pessoa deveria concordar com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pra ser realizado a reunião conforme disponibilidade do participante.

A entrevista foi realizada com o cuidador de uma pessoa portadora de Alzheimer há mais de 15 anos que recorreu ao canabidiol como terapêutica, tendo como objetivo ouvir do familiar sobre sua experiência com o canabidiol. A rotina de uma pessoa diagnosticada com Alzheimer é cheia de desafios, exigindo a presença de um cuidador constantemente, em especial para desenvolver atividades do dia a dia como tomar banho, e é por conta dessa dependência que o cuidador muitas vezes encontra-se exausto e em estado de alerta durante 24 horas (BITTES et al., 2021)

No estudo de Bittes et al., (2021) também revelou que para se obter saúde e qualidade de vida é necessário muito mais do que medicações; a família nesses casos tem um papel importante no acompanhamento diário, bem como, na escolha de uma boa terapêutica. É a família que deve fornecer o suporte necessário para a pessoa com DA. Considerando que, o custo do medicamento e o acesso às informações ainda é algo distante para a maioria das famílias na atual realidade brasileira. Dentre as escolhas importantes nesse tipo de tratamento, o uso do canabidiol fornece qualidade de vida para a pessoa com DA, tornando-a um pouco mais independente, com apetite, e capaz de realizar atividades simples como pentear o cabelo e até tomar um banho sozinho; sendo gratificante não só para quem cuida, mas como forma de garantir autonomia para o doente (BITTES et al., 2021).

6.4 Implicações do Canabidiol no mercado, regulamentação e avanços científicos

Mesmo sendo é considerado um desafio a terapêutica canábica para tratar enfermidades de pacientes no Brasil, há avanços significativos com base nos estudos de verificação da eficiência do canabidiol que proporciona uma visão mais clara e promissora para o futuro do uso do tal.

Jesus et al., (2017) buscou focar nos recentes casos de pacientes que utilizam a

Cannabis medicinal, e que buscam na justiça o direito a importar e/ou cultivar a planta em busca de uma melhor qualidade de vida. Em 2014 os pioneiros em busca na justiça para o uso do canabidiol foram Katiele e Norberto Fischer, pais de Anny, com cinco anos, conseguiram o direito de importá-lo para controlar as graves convulsões causadas pela síndrome CDKL5 que acomete a menina. Segundo o Seminário da Câmara dos Deputados Comissão de Seguridade Social e Família sobre o uso medicinal do canabidiol, em consulta a base de dados da PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), identificou-se em torno de 500 artigos científicos que fazem referência a efeitos terapêuticos do canabidiol como: anticonvulsivante, Alzheimer, esquizofrenia, doença de Parkinson, esclerose múltipla, transtorno do pânico, HIV, câncer, glaucoma, asma, epilepsia, entre outros. Outro caso citado é o de Gustavo Guedes de 1 ano e 4 meses que teve complicações de uma síndrome grave que ataca o sistema nervoso e provoca ataques epiléticos diariamente, a síndrome de Dravet e logo veio a falecer em Brasília, mesmo na luta há meses na justiça em busca da autorização da Anvisa para a importação do Canabidiol (CBD), visando amenizar o número de convulsões.

Exemplos do uso do canabidiol e suas complicações na justiça são abordados pelo Borges et al., (2019) no estudo busca analisar a criminalização do cultivo da *Cannabis* para fins medicinais, abordando argumentos de natureza política, jurídica e terapêutica. Trata-se de um caso concreto no qual o Tribunal de Justiça do Distrito Federal e dos Territórios (TJDFT) concedeu salvo-conduto a pais de Ana de apenas 17 anos para dá a exportação do medicamento a base CBD e THC, por indicação médica, a importação foi autorizada pela ANVISA e os pais obtiveram em juízo o reembolso das despesas, entretanto os medicamentos demoravam a chegar no Brasil, então foi feito a busca na justiça para plantar pés de *Cannabis* em casa para deles extrair óleo rico em CBD e para utilizar a própria flor, rica em THC, como anticonvulsivo. Em tese, a conduta se enquadraria no artigo 33, § 2º, inciso II, da Lei 11.343/2006, que afirma incidir nas penas de tráfico quem “semeia, cultiva ou faz a colheita, sem autorização ou em desacordo com determinação legal, ou regulamentar, de plantas que se constituam em matéria-prima para a preparação de drogas”.

Decisões esparsas em todo o país já autorizavam esse plantio, em casos semelhantes, até mesmo em favor de uma associação de pais de crianças com necessidades especiais, denominada “ABRACE – Associação Brasileira de Apoio *Cannabis* Esperança”, que receberam licença para plantar, colher, preparar e fornecer derivados da *Cannabis* aos associados residentes no Estado da Paraíba. Portanto, correta foi a decisão de prover o recurso e conceder salvo-conduto aos impetrantes para lhes assegurar que não fossem

presos em flagrante por cultivarem a *Cannabis sativa L.* em sua residência, com o fim exclusivo de extrair os insumos necessários para fabricar medicamentos que aliviem os sintomas da síndrome de Silver-Russel, conforme recomendadas por prescrições médicas. É perceptível as complicações burocráticas para concessão do salvo-conduto para pacientes que sofrem de doenças crônicas (BORGES et al., 2019).

No estudo Penha et al., (2019) cujo tema foi escolhido devido às recentes alterações legais no âmbito da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Mostram a importância da discussão em facilitar o acesso da população a medicamentos à base da *Cannabis sativa*, bem como explicar a atual burocracia e a dificuldade de acesso a este tipo de medicamento. Pacientes e familiares que fazem tratamento com medicamentos derivados da *Cannabis*, muitas vezes, recorrem ao poder judiciário para obter a liberação do plantio e cultivo da planta para com isso produzir o óleo para fins medicinais.

Se existe uma substância que consegue melhorar sintomas e dar a pessoa uma condição de vida mais digna, é louvável se não fundamental que a sociedade tenha o direito de ter acesso a essa substância, por isso a ênfase nesse estudo destaca a participação do governo que é imprescindível, haja vista que ele é o responsável pela criação das leis. Desta forma, é necessário que haja um maior apoio e financiamento as pesquisas, que o governo disponibilize recursos para facilitar o processo de regulamentação de medicamento (PENHA et al., 2019).

Gregório et al., (2022) destaca os desafios enfrentados para pesquisa e cultivo do canabidiol, mesmo o Brasil demonstrando grande potencial na pesquisa e desenvolvimento de produtos medicinais à base de *Cannabis*. O número de pessoas que necessitam utilizar a planta para o uso medicinal aumenta a cada ano, o que torna de extrema importância a regulamentação do cultivo da *Cannabis*, seja para o uso pessoal, terapêutico ou para produção industrial de produtos à base da planta. Projetos de lei devem ser discutidos e elaborados pela comunidade científica, fabricantes de produtos à base da planta e pacientes que necessitam destes produtos para comprovar a necessidade de regulamentação do cultivo no Brasil. No entanto, a principal barreira é a série de comissões que os projetos de lei passam para serem aprovados, caracterizando o processo de regulamentação longo e burocrático.

Conforme o art. 196 da Constituição Federal de 1988, é dever do Estado promover políticas públicas e econômicas que visam à redução do risco de doenças e agravos, e proporcionar qualidade de vida aos cidadãos, de modo igualitário e acessível. No entanto, apenas poucas famílias possuem o direito ao cultivo da *Cannabis* no Brasil. Milhares de pacientes necessitam deste tratamento e, a partir disto, faz-se necessário um debate

entre os diversos setores da sociedade para que o cultivo da *Cannabis* seja regulamentado para fins de pesquisa científica e para o uso terapêutico pessoal de todos os pacientes que sejam refratários às medicações tradicionais com o devido acompanhamento de profissionais da saúde para este tratamento (GREGÓRIO et al., 2022).

7. Conclusão

Neste estudo foi possível retratar os avanços terapêuticos na medicina canábica vem ganhando notoriedade devido os resultados positivos que mostram eficiência na terapêutica de doenças de caráter progressivo, com enfoque em especial na Doença de Alzheimer (DA). Visando inicialmente a importância da prescrição médica para dosagem adequada do medicamento para uso mais seguro. Conclui-se que o tratamento apresenta poucos efeitos colaterais, sem interferir na qualidade de vida dos pacientes tratados. Além disso, foi possível evidenciar que a terapêutica em idosos com diagnóstico para doença de Alzheimer apresentou resultados positivos, principalmente na cognição, agitação, falta de sono e melhoria do estilo de vida.

Mesmo com empecilhos voltados para o uso, há uma grande chance que no futuro próximo, a terapêutica ganhe mais força e visibilidade, com base nos estudos que vem sendo publicados, e aprovações de leis que garantem aquisição do medicamento, ou plantio. Em virtude dos fatos investigados é necessário novas pesquisas, que possam esclarecer ainda mais a eficácia do tratamento de uma forma mais abrangente e mais estudos sejam feitos com a população idosa que sofrem de DA, fornecendo esta terapia que se mostra a cada dia mais considerável.

Referências

AMAME. Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal. **Gênero Cannabis**. 2022.

ANDRADE, Beatriz Oliveira. **O uso da cannabis no tratamento da doença de Alzheimer**. p, 23. BRASÍLIA 2020.

ANVISA, Agência Nacional De Vigilância Sanitária . **Autorizado novo produto medicinal à base de Cannabis**: Resolução RE 17/2022. 2022.

ARAGÃO, José et al. O uso de Delta-9-Hidrocannabinol (THC) e Cannabidiol (CBD) no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. **Revista Fitos**. vol.1, p.1-17. 2022.

BITTES, et al. Use of cannabinoids in the treatment of persons with Alzheimer. **Journal Biology**. v.10, p. 887- 899. 2021.

BORILLE, Bruna Tassi. **Caracterização química da planta *cannabis sativa* L**: A partir de sementes apreendidas pela polícia federal no estado do rio grande d sul. p, 1- 230. 2016.

BORGES, et al. O uso de medicamentos à base de canabinoides no brasil: um estudo de caso. **Revista de Doutrina e Jurisprudência**. v. 110, n.2, p 186- 201. 2019.

BVS, **Doença de Alzheimer**. Ministério da saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. 2011.

CARLINI, Araújo. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. São Paulo, v.55, n.4, p 314-317. 2006.

CAETANO, L.A.O.; Silva, F.S.; Silveira, C.A.B. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. **Revista Nesme**, v.4 , n. 2. São Paulo. 2017.

CURY, R.M.; SILVA, E.G.; NASCIMENTO, F.P. O Sistema Endocanabinoide e o potencial terapêutico da Cannabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura. **Revista Brasi-**

leira de Iniciação Científica. v. 7, n. 2, p. 148 – 170, 2020.

ELSOHLY, M.A.; et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. In: KINGHORN, A.; FALK, H.; GIBBONS, S.; KOBAYASHI, J. Phytocannabinoids, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. **Springer International Publishing Switzerland**, p. 1 – 36. 2017.

ELSEN, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. **Psychopharmacology.** v. 232, p. 2587–2595. 2015.

GREGÓRIO, et al. O uso medicinal da Cannabis sativa L.: regulamentação, desafios e perspectivas no Brasil. **Revista Concilium.** v.22, n.3, p. 192-212.2022.

HAWKEN, et al. Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie.** v. 65, n. 6, p. 365-376. 2019.

HOFER, et al. Cannabinoid as Beneficial Replacement Therapy for Psychotropics to Treat Neuropsychiatric Symptoms in Severe Alzheimer's Dementia: A Clinical Case Report. **Frontiers in Psychology.** v.13, n.11, p. 413. 2020.

JESUS, et al. LEGALIZAÇÃO DA MACONHA PARA FINS MEDICINAIS. **Revista do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas.** v.1, n.1, p. 1-16. 2017.

MANUEL, et al. Type-1 Cannabinoid Receptor Activity During Alzheimer's Disease Progression. **Journal of Alzheimer's Disease.** v. 42, p. 761–766. 2014.

MARTINS, et al. Cannabinoid extract in microdoses ameliorates mnemonic and nonmnemonic Alzheimer's disease symptoms: a case report. **Journal of Medical Case Reports.** v. 16, p.277. 2022.

MATOS, Godoy et al. O Sistema Endocannabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinol Metab.** vol 50,n.2, 2006.

MATTHEW R, et al. Dronabinol for the Treatment of Agitation and Aggressive Behavior in

Acutely Hospitalized Severely Demented Patients with Noncognitive Behavioral Symptoms. **Journal Am J Geriatr Psychiatry**. v.22, n.4. 2014.

MCCABE, Paul et al. Cannabis sativa. **Revista Current Biology**. Elsevier Ltda, v.30, n.1, p. 1-186. 2020.

NETO, Coattin. A luta pelo acesso ao direito à saúde por meio do uso terapêutico da cannabis sativa no estado da Paraíba. Trabalho de Conclusão de Curso. Paraíba. 2019.

OPAS. **Organização Pan-Americana da Saúde**. Demência: número de pessoas afetadas triplicará nos próximos 30 anos. OPAS, 2017.

PENHA, et al. Regulation of Medicinal Products Derived from Cannabis sativa in Brazil. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**. v. 9, n.1, p. 125-145. 2019.

POMPLONA, Fabricio. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. **Jornal Frontiers in Integrative Neuroscience**. vol.12, nº51, p 1-11. 2018.

RIBEIRO, Sidarta et al. Maconha, cérebro e saúde. Rio de Janeiro. **Vieira & Lent casa** editorial. v.4, ed nº1, pag 1-176. Set 2007.

ROCHA, Ernesto. Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência. **Revista Química Nova**. Rio de Janeiro,2020. Vol. 43, nº. 1, 90-97. 2020.

SANTOS, C, S; BESSA, T. A; XAVIER, A. J. Fatores associados à demência em idosos. **Ciênc. saúde coletiva**. vol.25 nº 2. Rio de Janeiro Fev 2020.

SAITO, Viviane et al. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Vol.32, Pág 7 - 14. Minas Gerais. 2010.

SOUZA, Maria. O uso da cannabis para o tratamento do alzheimer, 2021. Trabalho de

conclusão de curso. Farmácia.Uberaba - MG. Dez, 2021.

XAVIER, Markus.; et al. The medicinal use of THC in Alzheimer's disease. **BJHR**. v.4, n.3, p.12370-12379. Brasília –DF. 2021.

ZUARDI, Waldo. História da cannabis como medicamento: uma revisão.**Revista Brasileira de Psiquiatria**.vol.28, n.2, pag 153-157. São Paulo, 2006.