

UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JÉSSICA GIVIANY MARQUES KERBER

**USO DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Barreiras-BA

2023

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

JÉSSICA GIVIANY MARQUES KERBER

**USO DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Professor(a) Orientador(a): DRA. LÍVIA DE VASCONCELLOS
GONZAGA KNUPP

Trabalho de Pesquisa apresentado à Universidade Federal do Oeste da Bahia como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Barreiras-BA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

K39 Kerber, Jéssica Giviany Marques.

Uso da cannabis no tratamento da doença de alzheimer: uma revisão integrativa da literatura / Jéssica Giviany Marques Kerber. – 2023.

37f.

Orientador: Prof.^a Me. Lívia de Vasconcellos Gonzaga Knupp.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) –. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Doença de Alzheimer. 2. *Cannabis sativa*. 3. Canabinóides. I. Knupp, Lívia de Vasconcellos Gonzaga. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 616.831

Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA

Centro das Ciências Biológicas e da Saúde

Curso de Medicina

ANEXO IV

ATA DE DEFESA PÚBLICA DA CONCLUSÃO DO TRABALHO DE PESQUISA

Aos 11 dias do mês de dezembro de 2023, às 19:40 horas, em sessão pública online, na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora Lívia de Vasconcellos Gonzaga Knupp e composta pelos examinadores: Gêssica Miranda Santos Matos e Marcus Vinícius Gonzaga Silva, a aluna Jéssica Giviany Marques Kerber apresentou a Conclusão do Trabalho de Pesquisa intitulado: “Uso da Cannabis no tratamento da doença de Alzheimer: Uma revisão da literatura” como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Documento assinado digitalmente
gov.br LIVIA DE VASCONCELLOS GONZAGA KNUPP
Data: 15/12/2023 07:04:05-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Presidente da Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
gov.br GESSICA MIRANDA SANTOS MATOS
Data: 14/12/2023 22:46:42-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Examinador 01

Examinador 02

DEDICATÓRIA

A Deus, que torna tudo possível. E a
você, Luiz e mãe, meus alicerces,
palavras não seriam suficientes para dizer
o que vocês representam.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, que com sua infinita graça me conduz, capacita e permite que eu viva os planos que tem para mim, cobrindo-me com Seu amor incomparável. Seus caminhos são infinitamente além do que eu poderia imaginar.

A minha família, por uma vida de incentivo, em especial à minha mãe e melhor amiga, Givani, por nunca medir esforços para ser a minha base, instruindo-me com todo amor e dedicação, e por vislumbrar e declarar caminhos de vitória para mim.

A minha amada vovó, Ivone e em memória ao meu amado vovô/pai Luiz, por todos os ensinamentos e cuidado.

Ao meu porto seguro e marido, Luiz, por estar presente me apoiando em cada percalço dessa caminhada pela medicina, tornando-a possível e mais leve, através do seu amor expresso em cada gesto, e por acreditar em mim, quando por vezes eu duvidava. Amo você.

A Dra. Lívia, querida orientadora, pelo incentivo ao longo desses anos, pela paciência, amizade, e por ter aceitado me acompanhar na construção deste trabalho, que é uma etapa tão marcante.

Aos amigos que permaneceram, por se fazerem presentes apesar da distância do dia a dia, e por celebrarem as conquistas comigo.

Por fim, sou grata a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha trajetória acadêmica e contribuíram para a elaboração deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência, com alta prevalência em pessoas acima de 65 anos e impacto sobre a capacidade de execução das atividades básicas diárias, por seu caráter neurodegenerativo com instalação no Sistema Nervoso Central a partir da formação das placas senis associadas à hiperfosforilação da proteína tau. Sua origem é essencialmente idiopática, com herança genética em menor grau, cujo diagnóstico é clínico, mais o auxílio de exames séricos e de imagem. O tratamento hoje preconizado é essencialmente sintomático, com inibidores da acetilcolinesterase, e antagonistas ionotrópicos, os quais apresentam efeitos adversos que costumam dificultar a adesão. Isso tem direcionado estudos para novas alternativas, a exemplo do uso de compostos presentes na *Cannabis sativa*, com destaques para o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), investigando-se a possível redução da formação das placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, através da interação dessas substâncias com o sistema endocanabinóide, próprio do corpo humano, com efeitos positivos sobre o humor, sono, apetite, resposta imunológica, dor, memória e modulação de outros mecanismos diretamente relacionados à evolução deletéria da doença. **Objetivo geral:** Analisar o que diz a literatura científica acerca dos efeitos do tratamento com cannabis sobre o quadro clínico e progressão da Doença de Alzheimer. **Materiais e métodos:** O presente estudo propôs uma revisão integrativa da literatura, para revisar e combinar estudos com diversas metodologias e integrar os resultados encontrados. **Resultados e discussão:** A busca nas bases de dados resultou em 707 registros, e após aplicação dos filtros e critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 07 artigos para compor essa revisão, que juntos analisaram 51 estudos e 69 pacientes com demência, tratados com namisol, dronabinol, nabilona e canabidiol. Quatro dos estudos concluíram que houve benefícios do tratamento, principalmente sobre agitação e estado nutricional dos pacientes, mas também dos escores aplicados. Uma revisão apontou dados inconclusivos tendo, porém, analisado um estudo piloto com THC/CBD que obteve melhora de sintomas neuropsiquiátricos. Um estudo concluiu não haver benefício suficiente, que justifique o uso dos canabinóides. Todos os registros concordam ao afirmar boa segurança e tolerância da terapia com cannabis, cujo efeito colateral comum é sedação leve, com ressalva para a heterogeneidade e limitações dos estudos. Um ensaio clínico está em curso e gerará novos dados sobre tratamento do Alzheimer com THC/CBD. **Conclusões:** A literatura atual direciona os resultados para achados de benefícios dos canabinóides para pacientes com DA, com destaque para quadros de agitação, alterações de apetite, sono e humor, porém são necessários estudos robustos, controlados, mais longos, com bom nível de evidência, para que sejam elaborados dados sólidos sobre posologia, segurança e eficácia dessa terapia. Felizmente há pesquisas em andamento, e achados futuros poderão elucidar melhor esses aspectos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Cannabis. Canabinóides.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's Disease (AD) is the main cause of dementia, with a high prevalence in people over 65 years of age and an impact on the ability to perform basic daily activities, due to its neurodegenerative character with installation in the Central Nervous System from the formation of senile plaques associated with the hyperphosphorylation of tau protein. Its origin is essentially idiopathic, with genetic inheritance to a lesser degree, whose diagnosis is clinical, plus the aid of serum and imaging tests. The treatment recommended today is essentially symptomatic, with acetylcholinesterase inhibitors and ionotropic antagonists, which have adverse effects that usually hinder adherence. This has led to studies on new alternatives, such as the use of compounds present in *Cannabis sativa*, with emphasis on tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), investigating the possible reduction of the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles, through the interaction of these substances with the endocannabinoid system, which is typical of the human body, with positive effects on mood, sleep, appetite, immune response, pain, memory, and modulation of other mechanisms directly related to the deleterious evolution of the disease. **General objective:** To analyze what the scientific literature says about the effects of cannabis treatment on the clinical picture and progression of Alzheimer's Disease. **Materials and methods:** The present study proposed an integrative review of the literature to review and combine studies with different methodologies and integrate the results found. **Results and discussion:** The search in the databases resulted in 707 records, and after applying the filters and inclusion and exclusion criteria, 07 articles were selected to compose this review, which together analyzed 51 studies and 69 patients with dementia, treated with namisol, dronabinol, nabilone and cannabidiol. Four of the studies concluded that there were benefits from the treatment, mainly on agitation and nutritional status of the patients, but also from the scores applied. One review found inconclusive data, but looked at a pilot study with THC/CBD that found improvement in neuropsychiatric symptoms. One study concluded that there was not enough benefit to justify the use of cannabinoids. All registries agree in affirming good safety and tolerance of cannabis therapy, whose common side effect is mild sedation, with caveats to the heterogeneity and limitations of the studies. A clinical trial is underway and will generate new data on treating Alzheimer's with THC/CBD. **Conclusions:** The current literature directs the results to findings of benefits of cannabinoids for AD patients, with emphasis on agitation, appetite, sleep and mood changes, but robust, controlled, longer studies, with a good level of evidence, are needed to develop solid data on the dosage, safety and efficacy of this therapy. Fortunately, research is ongoing, and future findings may better elucidate these aspects.

Keywords: Alzheimer's disease. Cannabis. Cannabinoids.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS - Organização Mundial da Saúde

DA - Doença de Alzheimer

SNC - Sistema Nervoso Central

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

PET - Tomografia com Emissão de Pósitrons

MMEE - Mini Exame do Estado Mental

CDR - Clinical Dementia Rating

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

AChE - Acetilcolinesterase

NMDA - Receptores ionotrópicos

CB1 - Receptor Canabinóide 1

CB2 - Receptor Canabinóide 2

GPCR - Receptores de Membrana-ligados-à-proteína G

CBG - Canabigerol

CBN - Canabinol

CBC - Canabicroômeno

CBND - Canabinodiol

THC - Δ -Tetrahidrocanabidiol

CBD - Canabidiol

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ECB - Sistema endocanabinóide

AEA - anandamida

2-AG - 2-araquidonoil glicerol

GABA - ácido gama-aminobutírico

PRISMA - Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises

SCIELO - Scientific Electronic Library Online

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

PUBMED - United States National Library of Medicine

BVS - Base Virtual em Saúde

DECS - Descritores em Ciências da Saúde

MESH - Medical Subject Headings

CADTH - Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde

DP - Doença de Parkinson

DH - Doença de Huntington

NPI - Neuropsychiatric Inventory

CMAI - Cohen-Mansfield Agitation Inventory

NPS - Sintomas Neuropsiquiátricos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1 Doença de Alzheimer	11
2.2 Cannabis	14
2.3 Uso da Cannabis no tratamento do Alzheimer	16
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo geral	19
3.2 Objetivos específicos	19
4 MATERIAL E MÉTODOS	20
4.1 Desenho do estudo	20
4.2 Local de pesquisa	20
4.3 População	20
4.4 Amostra	20
4.5 Instrumento de coleta de dados	21
4.6 Descrição da coleta de dados	21
4.7 Descrição da análise dos dados	22
4.8 Critérios para inclusão dos artigos	22
4.9 Critérios para exclusão dos artigos	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência mundialmente, com alta prevalência em pessoas acima de 65 anos e impacto importante sobre a qualidade de vida do indivíduo e de seus cuidadores, afetando a capacidade de execução das atividades básicas diárias, com declínio progressivo das capacidades cognitivas e de memória do paciente acometido. Tem origem essencialmente idiopática, mas pode apresentar-se de forma mais precoce, com caráter genético (ARAÚJO et al., 2023).

A DA instala-se no Sistema Nervoso Central (SNC), a partir da formação das placas senis associadas à hiperfosforilação da proteína tau, em um contexto pró-inflamatório com morte neuronal, que leva à atrofia cerebral, cujo quadro inicia-se com sintomas que podem passar despercebidos, como perdas de memória sobre fatos recentes, geralmente observados e relatados por algum familiar ou pessoa próxima. Para o diagnóstico da DA, além da história coletada, pode-se lançar mão de testes, exames de imagem e dosagens séricas (MACHADO; CARVALHO; SOBRINHO, 2020).

O tratamento disponível é predominantemente sintomático, com inibidores da acetilcolinesterase (AChE), e antagonistas dos receptores ionotrópicos (NMDA), e objetiva melhorar a qualidade de vida dos pacientes e o contexto que os cercam. Os medicamentos mais utilizados dessas classes costumam repercutir com efeitos colaterais que dificultam a tolerância dos pacientes. Nesse contexto, têm sido investigadas alternativas, a exemplo da *Cannabis sativa* como opção terapêutica para a DA, cujos resultados têm demonstrado potencial para o uso nessa e em diversas outras doenças. (XAVIER et al. 2021).

O uso recreacional e medicinal da cannabis é milenar, com origens na Ásia Central e registros em vários países, nos quais era aplicada para o tratamento de dores, constipação, convulsões e outras condições. A identificação de seus efeitos psicotrópicos levou à criminalização da mesma nos anos 70, cursando com décadas de tabu e preconceito relacionados ao uso da planta, dificultando pesquisas sobre os compostos nela presentes. Sabe-se hoje que seus constituintes representam os canabinóides, grupo com mais de 500 componentes, e mais de cem deles interagem com o sistema endocanabinóide (ECB), próprio do corpo humano, o qual participa da regulação de diversas funções fisiológicas (ABATE; UBERTI; TAMBARO, 2021; DUME e LAMMERS, 2020). A discussão sobre a legalização do uso da maconha tomou grande proporção nos últimos

anos no Brasil, tema levado ao Congresso Nacional Brasileiro, obtendo-se as primeiras normas para sua importação em 2015 e a aprovação do primeiro medicamento à base de cannabis medicinal no país em 2017, o Mevatyl (BRASIL, 2022).

Os canabinóides podem ser endógenos ou endocanabinóides, canabinóides sintéticos ou fitocanabinóides. Terpenoides naturais e flavonoides estão entre os numerosos compostos sintetizados junto aos fitocanabinoides, cujas funções vêm sendo investigadas, ao passo que o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são os principais canabinóides estudados, com destaque também para o cannabigerol (CBG) e o canabinol (CBN), bem como a atuação desses nos dois tipos de receptores canabinóides (CB), o CB1 receptor (canabinóide tipo 1) e CB2 (receptor canabinóide tipo 2), presentes no SNC, Sistema Imunológico e diversos tecidos, por meio de dois ligantes endógenos: o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e Naraquidonoil-etanolamida (AEA ou anandamida). É nesses receptores que ocorrem os efeitos farmacológicos de interesse para inúmeras patologias, como as de ordem neurológica, incluindo a DA (GONÇALVES et al., 2020); (LIMA; NEVES, 2022).

Pesquisas nesse âmbito têm buscado identificar os efeitos dos canabinóides sobre o curso do Alzheimer, observando possível atuação no estresse oxidativo e neuroinflamação, reduzindo a formação das placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, diretamente relacionados à evolução deletéria da doença. Benefícios sobre o humor, sono, apetite, resposta imunológica, dor e memória também vêm sendo demonstrados, associados à modulação de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, dopamina, acetilcolina, serotonina, noradrenalina e opióides endógenos. Têm sido estudados ainda seus efeitos antiapoptóticos, sobre a neurogênese hipocampal, atividade microglial, entre outros, o que aponta numerosos alvos terapêuticos a serem elucidados, relevantes na progressão e sintomatologia da DA (OZAROWSKI et al., 2021); (PATIL, 2023).

Em síntese, associada a crescente prevalência mundial da doença de Alzheimer, nas últimas décadas cresceu também o interesse por estudar o potencial terapêutico dos compostos presentes na *Cannabis sativa*. O campo é vasto, uma vez que numerosas substâncias da planta podem ser dosadas e testadas, e embora não haja ainda estudos randomizados, duplo-cegos ou multicêntricos nessa área, que trariam evidências para dar suporte ao seu uso clínico. Este trabalho objetiva não esgotar o tema, mas reunir e atualizar os resultados e recomendações até então descritos, no espectro do uso terapêutico dos canabinóides para tratar o Alzheimer (BRUCKI, 2021).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença de Alzheimer

A proporção populacional de pessoas idosas tem aumentado nas últimas décadas, e estima-se que até 2050 haverá cerca de dois bilhões de pessoas com 60 anos ou mais por todo o mundo. Em paralelo, é cada vez maior o número de pessoas que vivem com demência, uma das principais causas de incapacidade e dependência de cuidados em idades mais avançadas, o que afeta tanto a vida de quem sofre com essa condição, quanto das pessoas de sua convivência, a exemplo de familiares e cuidadores (WHO, 2021). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que o número atual de 55 milhões de pessoas com demência deve chegar a 78 milhões até 2030, o que se traduz em aumento dos custos para os sistemas de saúde, a fim de garantir o cuidado e a dignidade a essas pessoas (PAHO, 2021).

Dentre as principais causas de demência, destaca-se a Doença de Alzheimer (DA), com prevalência mundial de 10% nos indivíduos acima de 65 anos e 40% naqueles acima de 80 anos, com tendência a dobrar a cada vinte anos, tendo assim a idade como o fator de risco mais importante. A DA apresenta caráter neurodegenerativo e progride insidiosa e cronicamente com sintomatologia que evolui desde perdas episódicas de memória, distúrbios de comportamento e execução de movimentos, até a completa deterioração cognitiva e da memória, caracterizada pela formação cerebral das placas senis, que são acúmulos de proteínas deformadas no Sistema Nervoso Central (SNC), imersos em um ambiente pró-inflamatório decorrente da liberação de mediadores pela micróglia e astrócitos de forma cíclica. A Doença de Alzheimer não tem cura, mas pode ser tratada, seu diagnóstico é clínico, e como auxílio, a atrofia cerebral e a neurodegeneração do córtex e hipocampo podem ser identificados em exames de neuroimagem, associados a achados laboratoriais (SBGG, 2019; MACHADO; CARVALHO; SOBRINHO, 2020).

Russo (2018) aponta menores índices de DA em povos africanos enquanto é maior em pessoas de origem norte americana e da Europa Ocidental, além de relacionar com risco aumentado para exposição a mecanismos que favorecem a deposição da proteína tau, bem como sua maior expressão, a exemplo de vítimas de traumas cranioencefálicos. Outros fatores de risco para o desenvolvimento do Alzheimer citados pelo autor são

obesidade, diabetes e consumo de gordura trans. Por outro lado, a dieta do mediterrâneo, nível de educação e exercícios físicos podem ser fatores protetores para a doença.

Além de ser a causa mais frequente de demência no mundo, responsável por 60 a 80% do total de casos em idosos, a DA acomete duas vezes mais mulheres do que homens, e sua patogenia está associada principalmente a depósitos extracelulares beta-amiloides, que compõem as placas senis, e emaranhados neurofibrilares intracelulares, resultados da desestruturação dos microtúbulos a partir da hiperfosforilação da proteína tau. Esses acúmulos, potencializados pelo estado inflamatório, culminam com a atrofia cerebral, uma vez que levam a perdas de conexões sinápticas a partir de lesões e mortes de neurônios com destaque para os colinérgicos, ressaltando, entretanto, que há algumas teorias para explicar esses fenômenos, mas os mecanismos ainda não são inteiramente compreendidos. Sua etiologia é predominantemente idiopática, a DA esporádica, de início tardio, e um percentual menor apresenta-se como herança genética, a DA familiar, aparecendo geralmente de forma mais precoce (HUANG, 2023).

O quadro clínico da DA costuma ter início, na maioria dos casos, com prejuízo da memória episódica declarativa, que depende do hipocampo e lobo temporal medial, relacionada a acontecimentos em local e momento específicos, especialmente eventos recentes. Os déficits de memória evoluem lentamente, atingindo a semântica, recordações, até chegar aos estágios finais, onde geralmente atinge a memória processual. O relato sobre comprometimento das funções executivas geralmente é feito por um familiar ou colega, que percebe graus de desorganização, desmotivação, dificuldade em realizar mais de uma tarefa, ainda que o paciente subestime ou ofereça justificativas para esses déficits, pois sua percepção encontra-se reduzida. Essa capacidade de perceber o declínio da própria função pode diminuir ainda mais com a progressão da doença, podendo refletir em agitação, desinibição e quadros psicóticos, ou pode se manter preservada, o que contribui para desenvolvimento de quadros depressivos (MOREIRA et al., 2022).

Sintomas visuoespaciais ainda podem surgir de forma precoce, enquanto déficits de linguagem costumam ser mais tardios, assim como os neuropsiquiátricos, a exemplo de apatia e irritabilidade. Quanto à função motora, essa progride desde dificuldades em atividades complexas, até os estágios finais com dependência para vestir-se ou alimentar-se. Outra alteração comum na DA são alterações do padrão de sono dos pacientes, que passam mais horas acordados, com sono fragmentado e insônia (MOREIRA et al., 2022).

O diagnóstico definitivo da DA somente pode ser feito através da análise de tecido encefálico, porém os critérios clínicos têm 85% de precisão, os quais constituem uma boa anamnese, exame neurológico com aplicação de testes validados, evidenciando demência, com déficits em pelo menos duas áreas cognitivas, de início gradual, após os quarenta anos de idade, que vem piorando com o tempo, além da ausência de perturbações da consciência e causas orgânicas, as quais são avaliadas por meio de dosagens séricas e exames específicos. Lança-se mão ainda de biomarcadores, como análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) evidenciando nível beta amiloide reduzido, ou aumento de proteína tau, e o depósito dessas substâncias no cérebro pode ser identificado por tomografia com emissão de pósitrons (PET). À ressonância magnética pode-se visualizar atrofia nos lobos temporais e parietal medial (HUANG, 2023).

Dentre os testes que avaliam o estado cognitivo do paciente, estão o Mini Exame do Estado Mental (MMEE), o qual gera um *score* de zero a trinta, onde 30 indica a melhor capacidade cognitiva, de atenção e cálculo, e zero o estado mais grave, tendo como ponto de corte que revela comprometimento cognitivo compatível com a DA, pontuação menor ou igual a vinte e quatro. Além do MMEE, pode ser aplicado o *Clinical Dementia Rating* (CDR), para investigar os níveis de cognição e comportamento em uma escala categórica que vai de zero a três, avaliando assim o grau de demência e sua interferência nas atividades da rotina diária, no qual a classificação 3 indica demência grave (REMOR et al., 2020).

Atualmente, o tratamento da DA é semelhante ao de outras demências, com abordagem multidisciplinar, farmacológica e não farmacológica. No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza aos pacientes que atendem aos critérios de elegibilidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), as medicações preconizadas, a saber Donepezila, Galantamina, Rivastigmina, que possuem ação inibidora da acetilcolinesterase (AChE), e Memantina, antagonista dos receptores ionotrópicos (NMDA). A Rivastigmina é oferecida tanto por via oral, como em adesivo transdérmico, opção essa mais recente como alternativa aos efeitos gastrointestinais indesejáveis. Os principais alvos terapêuticos são a estabilização da função cognitiva, comportamental e da autonomia dos pacientes para a execução de suas atividades diárias, com melhora dos sintomas e o mínimo de efeitos adversos possíveis. Quanto à escolha, os três medicamentos colinérgicos estão indicados em casos leves a moderados de DA, de acordo com a tolerância experimentada por cada paciente, não havendo diferença de eficácia entre eles. Já a memantina, antagonista de NMDA, pode ser administrada em combinação

com os anticolinesterásicos em casos moderados, ou em monoterapia para os casos graves (FIGUEIREDO; FIREMAN, 2017).

Alguns estudos preliminares sugerem que os compostos derivados da cannabis podem ter efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios que ajudam a retardar o progresso do Alzheimer e aliviar alguns dos sintomas da doença, como ansiedade, agitação, perda de apetite e insônia. Os compostos canabinóides exercem seus efeitos através de interações com o sistema endocanabinóide, a exemplo dos receptores canabinóides 1 (CB1), numerosos no cérebro e SNC e receptores canabinóides 2 (CB2), mais presentes no sistema imunológico e tecidos periféricos, ambos pertencentes à superfamília dos receptores de membrana-ligados-à-proteína G (GPCRs), e cuja aplicação terapêutica tem demonstrado boa tolerância entre os pacientes (COSTA et. al, 2022).

2.2 Cannabis

O uso de extratos da *Cannabis sativa*, com fins medicinais, para o tratamento de dores, constipação, convulsões e outras condições é milenar, com origens na Ásia Central, encontrado em registros da China, Egito antigo e Índia. Antes do início dos alertas e criminalização do cultivo da planta devido à identificação dos seus efeitos psicotrópicos, que ocorreu na década de 70, ela era vendida em farmácias de países como Canadá e Estados Unidos (AMIN; ALI, 2019). Os canabinóides compõem o grupo com mais de 500 ativos químicos, isolados da *Cannabis sativa*, os quais podem interagir com o sistema endocanabinóide, próprio do corpo humano, através de receptores como CB1 e CB2, presentes no Sistema Nervoso Central, Imunológico e diversos tecidos (ABATE; UBERTI; TAMBARO, 2021; DUME; LEMMERS, 2020).

Dentre os canabinóides identificados nas subespécies da cannabis, estão o cannabigerol (CBG), canabinol (CBN), canabicromêno (CBC), canabinodiol (CBND) e, de maior aplicação nos estudos, devido aos seus potenciais terapêuticos, o tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), cujas concentrações têm direcionado as pesquisas e o maior destaque da *Cannabis sativa* para fins medicinais, uma vez que essa possui 113 fitocanabinóides identificados, com destaque para o THC, responsável pelos efeitos psicoativos, potência e variações da cannabis ao longo do tempo, e para o CBD, segundo fitocanabinóide em relevância clínica, principal componente sem efeitos psicomiméticos. Vale ressaltar que os efeitos terapêuticos do CBG e do CBN também vêm sendo estudados com frequência. Dessa forma, a *Cannabis sativa* tem aplicações

reconhecidas em diversas doenças, como a DA, ansiedade, dor crônica e epilepsia, com efeitos estimulantes, relaxantes e terapêuticos, por meio da significativa interação com o SNC. Já a *Cannabis indica* demonstrou efeito relaxante, geralmente usada em casos de insônia, cefaleia e dores musculares, com a ressalva de que as espécies de cannabis costumam ser híbridas, com teores de THC e CBD variáveis. Outrossim, os níveis de THC e CBD da cannabis costumam ser testados através de formulações sintéticas, avaliando as respostas do acréscimo de um ou outro sobre os efeitos terapêuticos (XAVIER et. al, 2021).

Pesquisa-se ainda, como os demais compostos que constituem a cannabis, a exemplo dos terpenos (beta-cariofileno, D-limoneno, terpineol, entre outros) e dos flavonoides, podem atuar em associação aos fitocanabinoides bem como a própria coadministração desses últimos, contribuindo para os efeitos medicinais, o que resultaria em um benefício potencializado, chamado efeito *entourage*. Os mecanismos envolvidos nessa atuação sinérgica ainda precisam ser elucidados, mas têm sido identificadas ações anti-inflamatórias, antifúngicas, antibacterianas, neuroprotetoras, antitumorais, analgésicas, experimentadas por pacientes, através da modulação de diferentes alvos e mecanismos de ação. Dessa forma, os terpenos, responsáveis pelas características sensoriais da cannabis, a saber o aroma dos óleos essenciais, e os flavonoides, que dão cor e proteção à planta, poderiam também contribuir para os efeitos farmacológicos dos canabinóides (GONÇALVES et al., 2020; CHRISTENSEN et al., 2023).

Barbosa et al. (2020), reuniram dados de alguns países que vêm estudando a cannabis e tornando legal seu uso terapêutico e medicinal, como é o caso do Uruguai, cerca de vinte estados dos Estados Unidos e de Israel, o qual lidera as pesquisas sobre a planta e já disponibiliza o acesso na forma de flores, óleos e alimentos a pessoas que sofrem com patologias que podem ser beneficiadas com seu uso. No Brasil, a discussão sobre a legalização do uso da maconha tomou grande proporção nos últimos anos, tema levado ao Congresso Nacional Brasileiro para votação, tendo em 2015 a publicação da RDC nº 17/2015, com as normas para importação de medicamentos à base de CBD, os quais deveriam ser prescritos por médicos, sendo incluída a cannabis medicinal na lista de plantas e substâncias de controle especial na Portaria 344/98, no ano seguinte, em 2016. A lista com os 11 produtos à base de canabidiol aprovados até esse ano, encontrava-se contida no anexo I da RDC 17/2015. Em 2017, a Anvisa aprovou o primeiro medicamento à base de cannabis medicinal no país, de forma limitada, composto por CBD

e Δ^9 -THC, o Mevatyl (MULLER et al., 2019; MORAES; FUKUSHIMA; NICOLETTI, 2022).

Posteriormente mais medicamentos foram incluídos à lista, tendo a atualização datada de novembro de 2022, com base na RDC n° 327/2019, uma soma de 23 produtos aprovados, sendo nove à base de extratos de *Cannabis sativa* e 14 de canabidiol. O mais recente integrante dessa lista é o Canabidiol Ease Labs 100 mg/ml, fabricado pela Ease Labs Laboratório Farmacêutico LTDA. em território nacional, sob a forma de solução de uso oral, na composição de 100 mg/mL de CBD e não mais que 0,2% de THC, cuja prescrição médica deve ser feita em receita do tipo B, de cor azul. Ademais, a produção de cannabis sintética tem um polo autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Paraná, com investimento de mais de meio milhão de reais até o ano de 2023, incluindo desenvolvimento de cerca de 23 soluções para o tratamento da DA (BRASIL, 2022).

2.3 Uso da Cannabis no tratamento do Alzheimer

Define-se por sistema endocanabinóide (ECB) um complexo sistema endógeno de sinalização celular, composto por receptores, enzimas e ligantes, envolvido na regulação de diversas funções fisiológicas, cujo nome se deve à semelhança que seus constituintes apresentam com os canabinóides da planta *Cannabis sativa*, e ainda por responderem quando na presença de constituintes dela, atuando no humor, sono, apetite, resposta imunológica, dor, memória e inflamação. O corpo humano sintetiza seus próprios canabinóides, chamados endocanabinóides, sendo os mais bem conhecidos a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Os endocanabinóides interagem com os receptores canabinóides, cujos principais são o CB1 e o CB2 já descritos, e quando ativados podem modular a liberação de neurotransmissores e outras moléculas sinalizadoras (LU; MACKIE, 2021).

Segundo Xavier et al. (2021), tanto tratamentos isolados com CBD quanto com THC já foram testados in vivo, obtendo-se alguma eficácia, mas quando usados juntos, atuam em sinergismo, o que pode melhorar esse resultado. Destarte, tem-se investigado como os canabinóides podem modificar o curso de doenças degenerativas, como a DA, com a possibilidade de ação sobre a disfunção de peptídeos beta amiloides e da proteína tau, e diversos outros processos, intervindo no estresse oxidativo e neuroinflamação,

diretamente relacionados à formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, responsáveis pelas manifestações do Alzheimer.

Lima e Neves (2022) afirmam que há preocupação em comparar os riscos e benefícios do uso da cannabis, não tendo sido encontrados efeitos tóxicos ou alterações significativas em seres humanos, cronicamente. A curto prazo, há relatos de reações como desorientação, fadiga, náuseas e alucinações. Ainda assim, há boas evidências sobre o perfil de segurança e tolerância com a terapia, questionando-se possíveis parcialidades e vieses de cunho sociocultural em algumas pesquisas. Ademais, a terapia com cannabis demonstra melhor adaptação quando comparada aos medicamentos rotineiramente utilizados, cujos efeitos colaterais são comumente experimentados com náuseas e vômitos, além de não contribuírem para a inibição das formações amiloides, de espécies reativas de oxigênio e da neuroinflamação, encontradas na DA (PATIL, 2023).

É importante destacar que a maioria dos estudos sobre terapias com canabinóides são feitos com o CBD, que ao se ligar aos receptores canabinóides no cérebro, com baixa afinidade, não apresenta atividade psicoativa, embora o THC esteja ganhando espaço nesse cenário, com crescente número de pesquisas, por seu potencial benefício. Seu mecanismo de ação envolve as membranas pré e pós-sinápticas, descrito pela interação com os receptores supracitados, por meio dos ligantes endógenos AEA e 2-AG, o que resulta na modulação de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, dopamina, acetilcolina, serotonina, noradrenalina e opióides endógenos. Pesquisa-se sua atuação na redução da hiperfosforilação da proteína tau, deposição e expressão beta amilóide, inibição da AChE e da butirilcolinesterase. Têm sido estudados ainda seus efeitos antiapoptóticos, indução de neurogênese hipocampal, interferência na expressão de fatores pró e anti-inflamatórios, na atividade microglial, entre outros, o que indica numerosos possíveis alvos terapêuticos importantes para a progressão e sintomatologia da DA (OZAROWSKI et al., 2021; LIMA; NEVES, 2022).

O CBD demonstrou ação antioxidante superior ao tocoferol, atuando nos mesmos alvos que a memantina, porém sem apresentar a toxicidade observada no fármaco. Também se observou *in vivo* o antagonismo dose dependente de produção de óxido nítrico sintase, TNF alfa e IL-1 beta, repercutindo em redução da inflamação característica no cenário da DA. Com relação à administração de THC, houve aumento do índice de massa corporal em pacientes com dificuldades em alimentar-se, agindo na anorexia, e outro estudo identificou melhoras na atividade motora, humor e agitação em indivíduos com DA e demência vascular. De modo geral, têm sido levantados bons resultados desses

compostos com ausência de efeitos tóxicos, sugerindo não apenas seu uso para o tratamento de doenças, mas também como suplementação e profilaxia, com recomendação para início no estágio pré-clínico do Alzheimer, quando ainda não há manifestações perceptíveis da doença, implicando em mais chances de modulação e reversão do quadro (RUSSO, 2018).

No que tange aos testes aplicando preparações variadas de compostos da cannabis, contendo terpenos, mas ainda THC ou CBD predominantes, em pacientes com DA, foram também observados benefícios, como diminuição da agitação, da agressividade, de demanda de cuidados da enfermagem, da automutilação, além de controle da dor, aumento do apetite e melhora do sono e do humor. O autor subdivide os efeitos observados de alguns terpenos especificamente sobre a sintomatologia, como o linalol agindo sobre a ansiedade, insônia, inquietação e agressividade, o limoneno sobre sintomas depressivos, e o alfa-pineno sobre a memória (RUSSO, 2018).

Considerando a retomada relativamente recente do interesse pelo uso medicinal da cannabis, o quantitativo de pesquisas relacionadas ao seu uso na terapia para a DA e outras demências ainda é pequeno, não havendo estudos randomizados, duplo-cegos ou multicêntricos nessa área, que trariam possíveis evidências para dar suporte ao seu uso clínico. O que tem sido observado a partir de pesquisas menores, são efeitos positivos na sintomatologia e no comportamento dos pacientes com DA e outras demências, que embora não sejam curativos, demonstram o potencial contido nos compostos canabinóides, que pode ser explorado como uma alternativa terapêutica de interesse científico (BRUCKI, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o que demonstra a literatura científica acerca dos efeitos do tratamento com cannabis sobre o quadro clínico e progressão da Doença de Alzheimer.

3.2 Objetivos específicos

- Sumarizar estudos que abordam o uso de cannabis no tratamento da DA;
- Descrever os efeitos da cannabis sobre o quadro clínico e progressão da doença em pacientes com Alzheimer;
- Atualizar as evidências da cannabis como opção terapêutica para pacientes com DA.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com objetivo de revisar e combinar estudos de forma rigorosa com diversas metodologias e integrar os resultados encontrados. Esse método fundamenta-se em conhecimento científico para sintetizar as pesquisas disponíveis sobre a temática proposta, promovendo direcionamento para a prática. Assim, a estrutura da pesquisa é desenvolvida nas seguintes etapas: definição da questão norteadora; busca em bancos de dados; coleta de informações; categorização e análise crítica dos estudos incluídos; discussão; e conclusão (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2015; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Este estudo seguiu a recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) em todas as suas etapas, a qual consiste em uma lista de checagem de 27 itens utilizados para nortear a revisão, englobando título, resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e financiamento (PAGE, et al., 2022).

4.2 Local de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), United States National Library of Medicine (PubMed) e Base Virtual em Saúde (BVS), as quais são bases de dados amplamente conhecidas e acessadas, comumente utilizadas em outras revisões, e com conteúdo vasto em saúde.

4.3 População

A população delimitada para este estudo foram os pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer.

4.4 Amostra

Artigos publicados entre 2018 e 2023 que abordaram o uso de terapia com Cannabis para indivíduos diagnosticados com Doença de Alzheimer.

4.5 Instrumento de coleta de dados

Os artigos foram coletados nas bases de dados e sumarizados de acordo com os itens: título, autor, revista de publicação, ano, objetivo, método e principais resultados.

A problemática deste trabalho foi sistematizada de acordo com o anagrama a seguir, utilizando a estratégia “PICO”, acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção/ interesse; C: contexto; O: desfecho/outcome (BRASIL, 2014):

P	População	Pessoas com Doença de Alzheimer
I	Interesse	Uso medicinal da cannabis
C	Contexto	Tratamento da DA
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Efeitos da cannabis sobre o quadro da DA

4.6 Descrição da coleta de dados

Foi realizada uma coleta de artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023 nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO) Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), United States National Library of Medicine (PubMed) e Base Virtual em Saúde (BVS), na residência dos pesquisadores. Os descritores utilizados estão listados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH) e foram: “Doença de Alzheimer”, “Cannabis” e “canabinóides”, e seus correspondentes em inglês “Alzheimer Disease”, “Cannabis” e “cannabinoids”. Nesse sentido, foi utilizado o operador booleano “AND” para as combinações dos seguintes descritores “Doença de Alzheimer”, “Cannabis” e “Canabinóides”, “Alzheimer disease” e “Cannabinoids”.

4.7 Descrição da análise dos dados

Após a busca realizada nas bases de dados, foi realizada a leitura dos títulos e dos resumos dos artigos encontrados a fim de selecioná-los, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Posteriormente, realizou-se a leitura dos artigos na íntegra, selecionando-os segundo os critérios estabelecidos. Por fim, foi realizada discussão e cruzamento dos dados para elaboração da monografia. Para responder ao primeiro objetivo específico, foi elaborada uma tabela contendo as seguintes informações: título, autor/país/ano, objetivo, método, resultado e nível de evidência. Para responder ao segundo e terceiro objetivos, foi descrito em texto corrido, o que os estudos selecionados apontam sobre os efeitos da cannabis sobre o quadro clínico e progressão da DA, sintetizando as atuais evidências sobre a cannabis como opção de tratamento para o Alzheimer.

4.8 Critérios para inclusão dos artigos

Artigos de pesquisa disponíveis online de forma integral e gratuita; publicados entre os anos de 2018 e 2023; publicados em português e inglês; que se apresentaram sob a temática do uso da cannabis no tratamento da Doença de Alzheimer; que possuíam ao menos dois dos descritores no título ou resumo. Os artigos incluídos adequaram-se à recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises), correspondendo aos itens da lista de checagem, seguindo as premissas estabelecidas nesse tipo de estudo, com a garantia da qualidade dos estudos selecionados para a revisão (PAGE, et al., 2022).

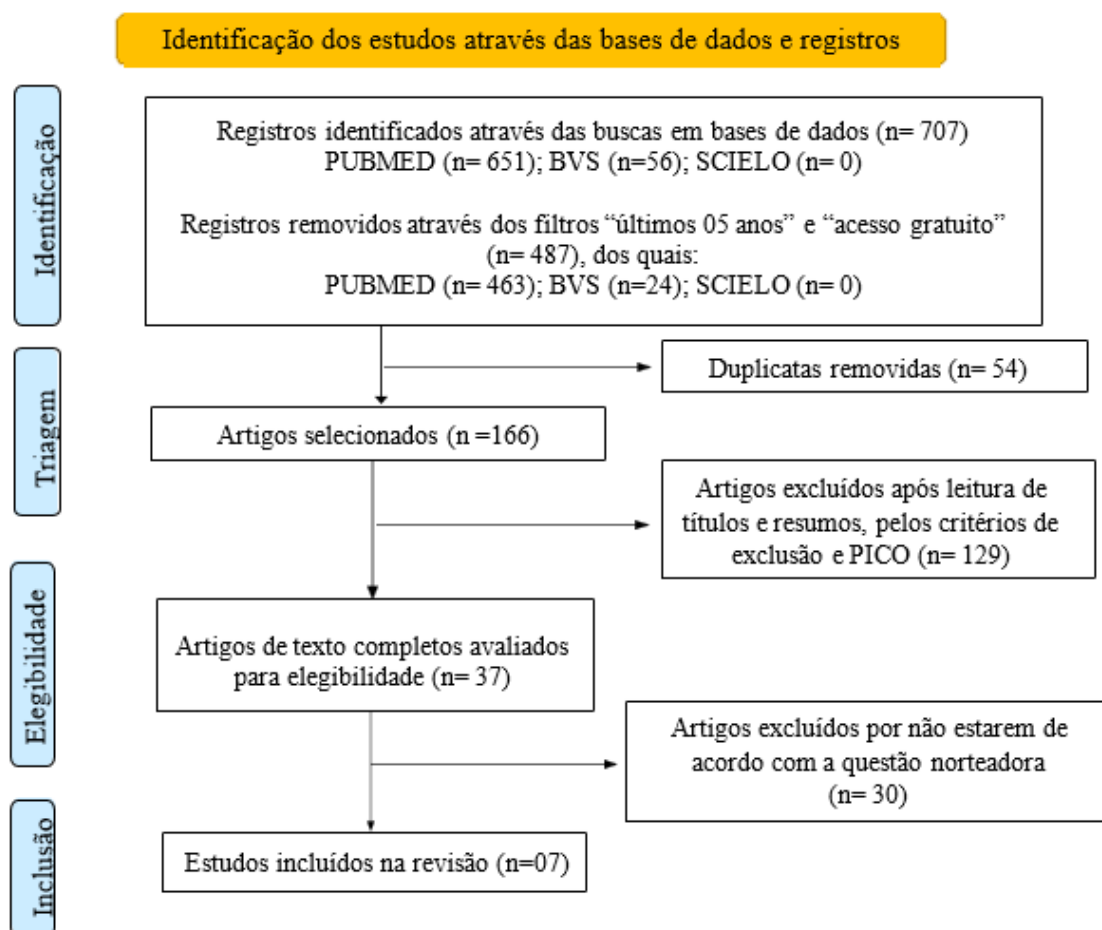
4.9 Critérios para exclusão dos artigos

Pesquisas em duplicata, resenhas, anais de congresso, monografias, artigos de opinião ou reflexão, revisões integrativas ou narrativas, pesquisas que não abordaram diretamente o tema deste estudo, incompletas ou que foram publicados fora do período de análise.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados resultou em 707 registros, a saber: 651 PUBMED, 56 BVS, 0 SCIELO. Após aplicados os filtros de automação próprios das plataformas, para mostrarem apenas publicações dos últimos cinco anos e disponíveis de forma gratuita, foram removidos 487 artigos, a saber: 463 PUBMED, 24 BVS, 0 SCIELO. Dos artigos identificados na Base Virtual de Saúde, 21 MEDLINE e 3 LILACS. Destes registros, 54 foram removidos como duplicatas e 129 após a triagem do título e resumo. Trinta e sete artigos de texto completo foram avaliados para elegibilidade de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Destes, 30 estudos foram excluídos em sua maioria por não abordarem a temática de interesse. Por fim, 07 artigos foram considerados apropriados e incluídos nessa revisão (Figura 1).

Figura 1: Diagrama de fluxo do estudo



Fonte: Autora, 2023.

Os estudos selecionados para esta revisão encontram-se sumarizados (Quadro 1) e numerados, considerando informações título, autor/Revista de publicação/ano, objetivo, método e resultados. A ordem dos artigos foi disposta conforme o ano de publicação.

Quadro 1. Caracterização, análise e síntese dos artigos inclusos. Barreiras (BA), Brasil, 2023.

Nº	Título	Autor/Revista/Ano	Objetivo	Método	Resultados
1	Oral thc: cbd cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss	PALMIERI, B; VADALÀ, M. La clinica terapeutica 2023	Expandir o conhecimento sobre a ação clínica da administração de extratos THC/CBD da cannabis em pacientes com DA com sintomas graves, como agitação, perda de peso, comprometimento cognitivo e distúrbios do sono.	Estudo observacional	O NPI-Q demonstrou redução na agitação, apatia, irritabilidade, distúrbios do sono e distúrbios alimentares, com melhora da angústia do cuidador em consequência. Os níveis de comportamentos agressivos, físicos e verbais, medidos pelo questionário CMAI foram menores em todos os pacientes. O questionário MMEE confirmou uma diminuição significativa no comprometimento cognitivo em 45% dos pacientes.
2	Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review	BAHJI, Anees et al. Journal of Cannabis Research 2022	Identificar estudos usando medicina à base de cannabis para tratar sintomas comportamentais, psicológicos e motores entre indivíduos com demência da DA, Doença de Parkinson (DP) e doença de Huntington (DH).	Revisão sistemática	Foram identificados 25 estudos de 1991 a 2021, compostos por 14 ensaios controlados, 5 estudos-piloto, 5 estudos observacionais e 1 série de casos. Na maioria dos casos, os canabinóides testados foram dronabinol, cannabis integral e canabidiol, e os diagnósticos incluíram DA (n = 11), DP (n = 11) e HD (n = 3). Os desfechos primários foram sobre sintomas motores (por exemplo, discinesia), distúrbios do sono, cognição, equilíbrio, peso corporal e ocorrência de eventos adversos emergentes do tratamento.

3	Cannabinoids for the treatment of dementia	KUHARIC, Dina B. et al. Cochrane Library 2021	Investigar se os canabinóides poderiam ajudar as pessoas com demência e se eles têm algum efeito prejudicial potencial.	Revisão Sistemática	Com base nos dados de quatro pequenos, curtos e heterogêneos ensaios controlados por placebo, não é possível afirmar se os canabinóides têm algum efeito benéfico ou prejudicial na demência. Se houver benefícios do uso de canabinóides para essa população, os efeitos podem ser muito pequenos para serem clinicamente significativos. Estudos metodologicamente robustos e com seguimento mais longo são necessários para avaliar adequadamente os efeitos dos canabinóides na demência.
4	Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis	BAHJI, A, MEYYAPPAN, AC, HAWKEN, ER The Canadian Journal of Psychiatry 2020	Avaliar a eficácia e aceitabilidade dos canabinóides para o tratamento da SNP em indivíduos com demência.	Revisão sistemática	Os canabinóides levaram a melhorias significativas em todos os instrumentos NPS, incluindo o Inventário de Agitação de CMAI, o Inventário Neuropsiquiátrico e actigrafia noturna. Os canabinóides foram bem tolerados, com uma taxa geral de conclusão do estudo de 93% (193/205) e nenhum evento adverso grave relacionado ao tratamento. A eficácia do tratamento foi associada à gravidade e à dose da demência basal, mas não ao subtipo, idade ou sexo da demência.
5	<i>Trial</i> Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind	TIMLER, Amanda et al. Trials 2020	Monitorar a segurança de uma dose purificada de óleo CBM (delta-3-tetraidrocanabinol 2:9 canabidiol) sobre os sintomas comportamentais, qualidade de vida e desconforto causado pela dor.	Estudo cruzado randomizado duplo-cego	Dados futuros.

	randomised crossover trial.				
6	Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease	HERRMANN, Nathan et al. Elsevier 2019	Investigar a eficácia e segurança da nabilona para agitação em pacientes com doença de Alzheimer (DA) moderada a grave.	Ensaio clínico cruzado randomizado duplo-cego	Trinta e nove pacientes (média ± DP idade = 87 ± 10, sMMSE = 6,5 ± 6,8, IAMC = 67,9 ± 17,6, NPI-NH total = 34,3 ± 15,8, 77% homens, dose de nabilona = 1,6 ± 0,5 mg) foram randomizados. Não houve efeitos de crossover ou ordem de tratamento. Nabilona pode ser um tratamento eficaz para agitação. No entanto, a sedação e a cognição devem ser monitoradas de perto.
7	Medical Cannabis for the Treatment of Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines	PEPRAH, K, MCCORMACK, S. Ottawa (ON): Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde 2019	Resumir as evidências sobre a eficácia clínica da cannabis medicinal para o tratamento da demência e as diretrizes baseadas em evidências para seu uso nessa condição.	Relatório de Resposta Rápida CADTH: Resumo com Avaliação Crítica	A cannabis medicinal pode ser eficaz para tratar sintomas neuropsiquiátricos associados à demência (ou seja, agitação, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, distúrbios de comportamento noturno e vocalização aberrante e cuidados de repouso). Também houve evidências limitadas de melhora na rigidez e nos escores cognitivos avaliados pelo MEEM. Os dados foram inconclusivos.

Dos sete artigos selecionados para essa revisão, estão presentes um estudo observacional, que corresponde ao nº 1, três revisões sistemáticas: nº 2, 3 e 4, um relatório de revisão: nº 7, um ensaio clínico randomizado duplo-cego: nº 6, e um *trial*, que está em andamento, sob a metodologia de ensaio randomizado duplo-cego: nº 5.

Os estudos incluídos testaram principalmente delta-9-tetraidrocanabinol (THC), dois tipos de análogos sintéticos de THC (dronabinol e nabilona) e em menor proporção, o canabidiol (CBD), ao contrário do que se esperava no início da elaboração da revisão. Quanto à amostragem geral dessa pesquisa, é composta pelo quantitativo de 51 estudos analisados a partir das três revisões sistemáticas e do CADTH (Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde), além de 69 pacientes que participaram do estudo

observacional e do ensaio randomizado duplo-cego. Pessoas diagnosticadas com demência foram o foco das pesquisas, com predominância da DA, havendo, contudo, uma inclusão em menor proporção de indivíduos com Doença de Parkinson (DP), Doença de Huntington (DH), demência vascular, frontotemporal e mista em alguns desses estudos.

A maior parte dos estudos usou dentre suas ferramentas de avaliação, o Neuropsychiatric Inventory (NPI), que é validado e comumente utilizado no acompanhamento de efeitos terapêuticos sobre a sintomatologia, e envolve doze áreas no aspecto comportamental de acometimento comum nas demências: delírios, alucinações, agitação/agressividade, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, atividade motora aberrante, comportamentos noturnos e distúrbios do apetite e da alimentação. Sua aplicação é feita aos cuidadores, podendo somar até 144 pontos, cujo resultado aponta maior gravidade quanto maior for o escore total (PEPRAH; MCCORMACK, 2019).

Outro teste bastante utilizado para avaliar a agitação em pacientes com demência residentes de instituições de longa permanência, frequentemente adotado em pesquisas farmacológicas, é o Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), composto por vinte e nove itens, dispostos em quatro subescalas, a saber: comportamento fisicamente agressivo, comportamento fisicamente não agressivo, verbalmente agressivo e verbalmente não agressivo, que é preenchido, pontuando de 1 (nunca) a 7 (várias vezes por hora), conforme esses comportamentos se apresentam, por um familiar ou membro da equipe, o que pode representar um viés ou imprecisão dos dados, considerando intervalos nesse contato avaliador-paciente, contudo, é uma ferramenta útil para abordar e quantificar a frequência e a gravidade da agitação desses indivíduos, de forma contínua e sensível à mudanças (GRIFFITHS, 2020).

O nº 3 revisou quatro estudos contemplando 126 participantes sob terapia com THC natural (Namisol), dronabinol ou nabilona, e identificou uma redução média de 1 ponto no MEEM, e pequenas melhorias, menores que dois pontos no NPI, o que foi interpretado como evidência clínica de benefício insuficiente para essa terapia, sobre a cognição, comportamento e estado psicológico desses pacientes, além de serem apontados dados bastante heterogêneos nas pesquisas incluídas, como tipo de questionário, gravidade da DA e tipo de canabinóide, o que compromete a análise (KUHARIC et al., 2021). Essa dificuldade também foi apontada pelas demais revisões.

O nº 2 revisou 25 estudos, que demonstraram divergências entre os resultados, variando de nenhuma diferença do NPI entre o grupo que usou THC ou dronabinol e o

grupo placebo, até a redução do score em dois estudos, limitados, entretanto, a 21 dias de terapia. Ademais, a mesma revisão também apontou a complexidade do uso de canabinóides pela população idosa, devido a variedade de possíveis efeitos, somando a isso a polifarmácia e as comorbidades mais frequentes nessas pessoas, com relação sugerida de piora cognitiva de indivíduos que usam cinco ou mais medicamentos, mais a administração de canabinóides com maior concentração de THC. Por outro lado, essa revisão sistemática concluiu haver boa qualidade de dados sugerindo o uso de nabilona e dronabinol, compostos sintéticos de THC, com benefícios sobre a agitação em pacientes com DA (BAHJI et al., 2022).

Os achados de Bahji; Meyyappan; Hawken (2020), nº 4, apontaram melhora dos sintomas neuropsiquiátricos (NPS), e conseqüentemente dos escores aplicados, com ressalva para a heterogeneidade de dosagens aplicadas, havendo correlações encontradas de maiores doses com melhores efeitos, uma vez que deve ser considerada a biodisponibilidade dos compostos. Houve administração de dronabinol em dose maior do que de THC, por exemplo, sendo o primeiro menos biodisponível (4 a 20%) e com início de ação mais rápido, considerado a versão purificada do THC, correndo-se o risco de ineficácia caso aplicado em baixa dose. Sua ação é como agonista completo de CB1 e CB2. Já a nabilona em contraste, é mais potente e biodisponível (60%) que o dronabinol, com maior duração de ação, atuando como agonista parcial de CB1 e CB2, embora isso não tenha demonstrado impacto nos resultados analisados (HERRMANN et al., 2019).

Sobre o apetite, o nº 2 encontrou evidências de redução da anorexia com ganho de peso em pacientes após o uso do dronabinol (BAHJI et al., 2022), enquanto o nº 4 não encontrou relação entre o uso de canabinóides e ganho ponderal (BAHJI; MEYYAPPAN; HAWKEN, 2020). Ambos os estudos nº 2 e 4 citaram o efeito *entourage* como possível responsável pela distinção de efeitos observada diante da administração de THC extraído da planta versus THC farmacêutico, pois a versão herbácea pode ser potencializada ou influenciada pela presença das demais substâncias que podem ser biologicamente ativas, as quais englobam canabinóides, terpenos e metabólitos secundários, como os flavonoides.

Sobre isso, Coles; Steiner-Lim; Carlos (2022) sugeriram que combinações de THC com CBD e outro canabinóides podem oferecer maiores benefícios com menores efeitos adversos, desde que as dosagens sejam cuidadosamente manipuladas, para que a interação dos compostos seja potencializada ao invés de se tornarem antagônicas. O CBD por exemplo, poderia nesse contexto, contribuir na redução da sedação e melhorar a

analgesia. Tal perspectiva pode representar um desafio considerando a dificuldade em quantificar exatamente a proporção das substâncias e sua interação em cada composto, para avaliar a resposta dos indivíduos e tornar reprodutível.

O nº 7 reuniu doze estudos, dos quais 33,3% encontraram benefícios significativos do uso da cannabis sobre NPS, enquanto 66,6% não encontraram evidências que pudessem apoiar essa eficácia. Além disso, o relatório também incluiu um estudo piloto com dez pacientes sob o tratamento com óleo contendo THC/CBD, sendo 7,6 mg THC/13,2 mg CBD diariamente durante duas semanas, 8,8 mg THC/17,6 mg CBD por um mês e 9,0 mg THC/18,0 mg CBD por dois meses, cujos resultados foram um NPI geral reduzido, melhora dos episódios de vômitos em um paciente, dos gritos persistentes em duas mulheres, e houve diminuição de medicamentos antipsicóticos e do uso de morfina em 10 a 20% da amostra (PEPRAH; MCCORMACK, 2019).

No que tange aos efeitos adversos, as quatro revisões supracitadas concordam em suas conclusões, relatando boa segurança e tolerabilidade para o uso dos canabinóides testados, embora seja comum aparecerem sintomas leves, principalmente sedação e letargia, mas não é relatada como razão para abandonar o tratamento. Fadiga e tontura foram associadas à dosagem baixa (1,5 mg) de dronabinol, e fadiga e agitação com a dose 3,0 mg no estudo nº 2. Quanto à efeitos adversos graves, houve relatos de episódio de convulsão, infecção grave, gastroenterite, piora de NPS e malignidade, porém sem detalhes especificados no nº 7. Ademais, há escassez de dados de acompanhamento com terapia de canabinóides a longo prazo. O estudo nº 2 reforçou a importância de pesquisas futuras sobre síndrome de dependência bem como de abstinência relacionada ao uso da cannabis entre idosos e pacientes com transtornos neurocognitivos, devido à associação prévia identificada em estudos com outras populações, o que configura um desafio para o médico em se sentir seguro ao prescrever uma medicação com esse possível efeito para pacientes vulneráveis, devendo ser ponderado o risco-benefício com cautela.

Nabilona, análogo sintético do THC, foi testado isoladamente através do ensaio clínico randomizado duplo-cego cruzado, de Herrmann et al. (2019), em 39 pacientes com DA moderada a grave (score menor ou igual a 24 no MMEE e agitação/agressão clinicamente significativa ao NPI), provenientes de instituição de longa permanência e clínicas psiquiátricas, para avaliar possível desfecho de melhora da agitação desses pacientes. A duração foi de catorze semanas, comparando nabilona, dois miligramas como dose alvo máxima ao dia, flexível conforme tolerabilidade, e placebo, por seis semanas cada, com *washout* de uma semana entre as fases. O desfecho primário foi agitação, cujo

resultado favoreceu nabilona em detrimento do placebo, e foi melhor quando comparada ao efeito de antipsicóticos atípicos e antidepressivos para esse quadro.

Também houve melhora de NPS, e associação com melhora do estado nutricional, o que é importante, visto que pacientes com DA têm tendência à perda ponderal. Não foram identificados efeitos benéficos sobre a dor e a cognição desses pacientes, com certo declínio cognitivo comparado ao placebo, cuja causa foi sugerida como provável curso natural da demência em estado avançado. Nesse estudo, foi permitido o uso concomitante de psicotrópicos, cujo uso já devia ter um histórico de um a três meses, e como efeito colateral, foi relatada também a sedação, o que além de corroborar com achados de outros estudos com canabinóides, foi apontado nesse caso como possível efeito não só da nabilona, mas também do contexto dos pacientes, residentes de instituições de longa permanência (HERRMANN et al., 2019).

Em concordância aos achados de Herrmann (2019), estão os resultados do estudo observacional, nº 1, o mais recente incluído nessa revisão, que acompanhou trinta pacientes com DA em estágios de leve a grave durante doze semanas, em uso duas vezes ao dia de Bedrocan, que é um extrato composto por 22% THC, 0,5% CBD e azeite 50 ml. A avaliação foi feita através de três questionários auto aplicados: NPI, CMAI e MEEM. Os resultados obtidos evidenciaram melhora significativa nas pontuações dos testes ao longo do tratamento, traduzidos em diminuição da agitação, apatia, irritabilidade, distúrbios do sono e alimentares, além de uma redução no comprometimento cognitivo e da agressividade. A melhora cognitiva e comportamental, pode ter como prováveis mecanismos, o efeito da cannabis em aumentar a disponibilidade da acetilcolina, com inibição da AChE, além de reduzir o processo de agregação e deposição beta amiloide (PALMIERI; VADALÀ, 2023).

O nº 5 constitui um estudo cruzado randomizado e duplo-cego de 18 semanas, que está em andamento, e objetiva recrutar cinquenta participantes com demência, residentes em instituições para idosos, para avaliar a segurança e respostas ao tratamento com óleo canabinóide (delta-9-tetraidrocanabinol 3:2 canabidiol), sobre sintomas comportamentais, qualidade de vida e controle da dor. Serão realizados dois ciclos de tratamento de 6 semanas e dois períodos de *washout* de 2 semanas, e os dados serão coletados através do NPI, CMAI, do questionário de Qualidade de Vida na Doença de Alzheimer e da Escala de Dor de Abbey, em sete ocasiões (TIMLER et al., 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas publicações analisadas ao longo da elaboração dessa revisão integrativa, é possível inferir que o interesse em compreender e aprofundar o conhecimento sobre as possíveis aplicações terapêuticas da cannabis tem crescido de maneira importante, especialmente desde a legalização do seu uso medicinal, a fim de validar as indicações dos compostos canabinóides para diversas condições clínicas, com olhar aqui focado na DA, tanto através de formulações com os fitocanabinóides quanto sintéticas.

A literatura atual direciona os resultados para achados de benefícios dos canabinóides para pacientes com DA, principalmente sobre a agitação, agressividade, apetite e sono, tendo sido observada de maneira geral boa segurança e tolerância com o uso dessas formulações. Entretanto, não houve achados de recuperação de memória ou regressão da doença, e os dados disponíveis ainda são poucos e inconclusivos para determinar aspectos clinicamente significativos que fundamentem sua prescrição, como quais são as concentrações ideais de cada composto e para qual estágio da DA, qual a janela terapêutica para obter os melhores resultados, sejam neuroprotetores, de melhora de função ou de sintomatologia, quais pacientes respondem ou não ao uso dos canabinóides, diferenças para tratar ambos os sexos, considerando comorbidades pré-existentes, ou ainda se há possibilidade de tratar pacientes com DA em monoterapia com alguma das medicações a base de cannabis.

O presente estudo buscou reunir e compreender o que há de conhecimento na área até então, e a partir daqui, são necessários estudos maiores, controlados e robustos, com bom nível de evidência, para que sejam elaborados dados mais sólidos sobre a posologia, segurança e eficácia do uso da cannabis para a DA. Felizmente há pesquisas em andamento, e dados futuros poderão elucidar melhor esses aspectos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABATE, Giulia; UBERTI, Daniela; TAMBARO, Simone. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. **Biology**. vol. 10,6 542. 17 Jun. 2021, doi:10.3390/biology10060542. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/biology>. Acesso em: 29 Mai. 2023.

AMIN, Md Ruhul; ALI, Declan W. Pharmacology of medical cannabis. **Recent advances in cannabinoid physiology and pathology**, p. 151-165, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8. Acesso em: 30 Mar. 2023.

ARAÚJO, Sandra Regina Machado et al. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e29412240345-e29412240345, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40345>. Acesso em: 10 Abr. 2023.

BAHJI A; MEYYAPPAN AC; HAWKEN ER. Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Can J Psychiatry**. 2020 Jun;65(6):365-376. doi: 10.1177/0706743719892717. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31835954; PMCID: PMC7265608. Acesso em: 02 Nov. 2023.

BAHJI, Anees et al. Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review. **Journal of cannabis research** vol. 4,1 11. 14 Mar. 2022, doi:10.1186/s42238-022-00119-y. Acesso em: 02 Nov. 2023.

BARBOSA, Michael Gabriel Agostinho et al. O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e442986073-e442986073, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6073>. Acesso em: 07 Abr. 2023.

BELGERS, Vera et al. Cannabinoids to Improve Health-Related Quality of Life in Patients with Neurological or Oncological Disease: A Meta-Analysis. **Cannabis and cannabinoid research** vol. 8,1 (2023): 41-55. doi:10.1089/can.2021.0187. Acesso em: 02 Nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. **Departamento de Ciência e Tecnologia**. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde reforça importância do diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer para evitar progressão rápida da doença. **Saúde e Vigilância Sanitária**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/saude-reforca-importancia-do-diagnostico-precoce-da-doenca-de-alzheimer-para-evitar-progressao-rapida-da-doenca>. Acesso em: 29 Mar. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa aprova novo produto de Cannabis a ser fabricado no Brasil. **Saúde e Vigilância Sanitária**. Brasília,

2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-novo-produto-de-cannabis-a-ser-fabricado-no-brasil>. Acesso em: 07 Abr. 2023.

BRUCKI, Sonia Maria Dozzi et al. Cannabinoids in Neurology-Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 79, p. 354-369, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0432>. Acesso em: 17 Abr. 2023.

CHRISTENSEN, Catalina et al. Decoding the Postulated Entourage Effect of Medicinal *Cannabis*: What It Is and What It Isn't. **Biomedicines**. vol. 11,8 2323. 21 Aug. 2023, doi:10.3390/biomedicines11082323. Acesso em: 27 Set. 2023.

COLES, Madilyn, STEINER-LIM Genevieve Z, KARL Tim. Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease. **Front Neurosci**. 2022 Sep 2;16:962922. doi: 10.3389/fnins.2022.962922. PMID: 36117622; PMCID: PMC9479694. Acesso em: 02 Nov. 2023.

COSTA, Alana C et al. Cannabinoids in Late Life Parkinson's Disease and Dementia: Biological Pathways and Clinical Challenges. **Brain sciences** vol. 12,12 1596. 22 Nov. 2022, doi:10.3390/brainsci12121596. Acesso em: 02 Nov. 2023.

CREAVIN, ST et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2016, Issue 1. Art. No.: CD011145. DOI: 10.1002/14651858.CD011145.pub2. Acesso em 03 Nov, 2023.

DUME, Roberta; LAMMERS, Emily. Demystifying Cannabis: A Review of Its Pharmacology, Use in Pain, and Safety Concerns. **Orthopedic nursing** vol. 39, n. 4, p. 264-267. Chicago, 2020. doi:10.1097/NOR.0000000000000679. Acesso em: 04 Abr. 2023.

FIGUEIREDO, Francisco de Assis; FIREMAN, Marco Antônio de Araújo. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer – Doença de Alzheimer. **Ministério da Saúde do Brasil**. Brasília, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>. Acesso em: 31 Mar. 2023.

FONSECA, Carla et al. Under the umbrella of depression and Alzheimer's disease physiopathology: Can cannabinoids be a dual-pleiotropic therapy? **Ageing research reviews** vol. 90 (2023) 101998. 2023. doi:10.1016/j.arr.2023.101998. Acesso em: 02 Nov. 2023.

GONÇALVES, Elaine C D et al. Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the *Cannabis* Plant. **Molecules (Basel, Switzerland)** vol. 25,7 1567. 29 Mar. 2020, doi:10.3390/molecules25071567. Acesso em: 15 Jun. 2023.

GRIFFITHS, A. Validação da ferramenta Cohen-Mansfield Agitation Inventory Observational (CMAI-O). **Psicogeriatría Internacional**, 32(1), 75-85. 2020. DOI:10.1017/S1041610219000279. Acesso em: 04 Nov, 2023.

HERRMANN N, RUTHIRAKUHAN M, Gallagher D, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. **Am J Geriatr Psychiatry**. 2019;27(11):1161-1173. doi:10.1016/j.jagp.2019.05.002. Acesso em: 02 Nov. 2023.

HUANG, Juebin. Doença de Alzheimer. **Manual MSD**. Department of Neurology. University of Mississippi Medical Center. 2023. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-neurológicos/delirium-e-demência/doença-de-alzheimer>>. Acesso em: 04 Nov, 2023.

KUHARIC Dina Bosnjak, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. **Cochrane Database**. Syst Rev. 2021 Sep 17;9(9):CD012820. doi: 10.1002/14651858.CD012820.pub2. PMID: 34532852; PMCID: PMC8446835. Acesso em: 03 Nov. 2023.

LIMA, Bruno Veronez de; NEVES, Afonso Carlos. Ação do canabidiol em doenças neurológicas. **Revista Neurociências**, v. 30, p. 1-17, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2022.v30.13647>. Acesso em: 17 Abr. 2023.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. Review of the endocannabinoid system. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 6, n. 6, p. 607-615, 2021. doi:10.1016/j.bpsc.2020.07.016. Acesso em: 10 Abr. 2023.

MACHADO, Annelisa Pimentel Rezende; CARVALHO, Izabella Oliveira; DA ROCHA SOBRINHO, Hermínio Maurício. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, n. 14, 2020. doi: 10.36414/rbmc.v6i14.33. Acesso em 30 Mar. 2023.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**. 2008, v. 17, n. 4, pp. 758-764. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Acesso em: 30 Mar. 2023.

MORAES, Poliana Zanoni de; FUKUSHIMA, André Rinaldi; NICOLETTI, Maria Aparecida. Revisão integrativa: verificação da eficácia / efetividade da Cannabis medicinal e dos derivados canabinoides na Doença de Alzheimer. **Revista Fitos**, v. 16, n. 1, p. 120-141, mar. 2022. DOI: 10.32712/2446-4775.2022.1255. ISSN: 1808-9569. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/53133>. Acesso em: 15 Jun. 2023.

MOREIRA, Gabriela Freitas et al. Atualizações sobre a doença de Alzheimer e seus estágios clínicos: Update on Alzheimer's disease and its clinical stages. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 6, p. 22020-22045, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n6-016>. Acesso em: 03 Abr. 2023.

MULLER, JC et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**. Capa > v. 55, n. 2 (2019). Curitiba, 2019. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.46979/rbn.v55i2.26911>. Acesso em: 15 Jun. 2023.

OŻAROWSKI, Marcin et al. Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. **International journal of molecular sciences** vol. 22,9 4294. 21 Apr. 2021, doi:10.3390/ijms22094294. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22094294>. Acesso em: 13 Abr. 2023.

PAGE, Matthew J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 31, n. 2, e2022107, jun. 2022. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742022000201700&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 29 Mar. 2023.

PAHO. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência. **PAHO**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia>. Acesso em: 30 Mar. 2023.

PALMIERI, B; M VADALÀ. Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss. **La Clinica terapeutica** vol. 174,1 (2023): 53-60. doi:10.7417/CT.2023.2497. Acesso em: 02 Nov. 2023.

PATIL, Nil et al. Investigation of *Cannabis sativa* Phytochemicals as Anti-Alzheimer's Agents: An In Silico Study. **Plants. (Basel, Switzerland)** vol. 12,3 510. 22 Jan. 2023, doi:10.3390/plants12030510. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants12030510>. Acesso em: 17 Mai. 2023.

PEPRAH, Kwakye; MCCORMACK, Suzanne. Medical Cannabis for the Treatment of Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. **Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**; 2019 Jul 17. PMID: 31525011. Acesso em: 02 Nov. 2023.

REMOR, Karina Valerim Teixeira et al. Doença de Alzheimer: tratamento farmacológico e desempenho cognitivo. **RELATOS DE CASOS**, v. 64, n. 2, p. 207-212, 2020. Acesso em: 07 Abr. 2023.

RUSSO, Ethan B. Cannabis therapeutics and the future of neurology. **Frontiers in integrative neuroscience**, vol. 12, p. 51, 2018. DOI:10.3389/fnint.2018.00051. Disponível em: www.frontiersin.org. Acesso em: 31 Out, 2023.

SBGG. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Em Dia Mundial do Alzheimer, dados ainda são subestimados, apesar de avanços no diagnóstico e tratamento da doença. **SBGG**. 2019. Disponível em: <https://sbgg.org.br/em-dia-mundial-do-alzheimer-dados-ainda-sao-subestimados-apesar-de-avancos-no-diagnostico-e-tratamento-da-doenca/>. Acesso em: 25 Abr. 2023.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, São Paulo. 2010, v. 8, n. 1, pp. 102- 106. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 03 de Abr. 2023.

TIMLER, Amanda et al. Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised

crossover trial. **Trials** vol. 21,1 188. 14 Feb. 2020, doi:10.1186/s13063-020-4085-x. Acesso em: 02 Nov. 2023.

VERGARA, Daniela. Flavonóides: os compostos coloridos da cannabis. **Cannactiva**. Espanha, 2023. Disponível em: <<https://cannactiva.com/pt/flavonóides-de-cannabis/>> Acesso em: 07 de out, 2023.

XAVIER, Eduarda Paula Markus et al. A utilização medicinal do THC na doença de Alzheimer The medicinal use of THC in Alzheimer's disease. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 12370-12379, 2021. doi:10.34119/bjhrv4n3-212. Acesso em: 04 Abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: **World Health Organization**; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/2021-11/Global%20status%20report%20on%20the%20public%20health%20response%20to%20dementia.pdf>. Acesso em: 30 Mar. 2023.