



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

USO DE *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO
DA DOENÇA DE ALZHEIMER

JONH LUCAS DOS SANTOS SILVA

SÃO CRISTÓVÃO – SE

2024

JONH LUCAS DOS SANTOS SILVA

USO DE *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DA DOENÇA ALZHEIMER

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

SÃO CRISTÓVÃO/SE

2024

JONH LUCAS DOS SANTOS SILVA

USO DE *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ___/___/_____

Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

Orientador

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Avaliador 1

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Avaliador 2

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, em especial minha mãe e meu pai que foram apoio e incentivo por todos os anos de graduação e sempre fizeram o que estava ao alcance deles para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Meus irmãos e irmãs que são meus maiores amores e que serei o irmão em que eles possam se espelhar e recorrer para atingirem seus próprios objetivos. Meus avós, tios, primos.

Aos meus amigos de curso que dividimos essa árdua, porém, extraordinária caminhada em direção ao futuro brilhante que nos aguarda. Foram momentos em que laços foram formados e acredito que irão perdurar por muitos anos. Wesley, Bruna, Emerson, Fernanda, Wenzyl, Joseilson, Amanda, Vitória, Ivis e todos da turma 2018.2.

Agradeço aos professores da Universidade Federal, com destaque ao professor Giuliano Di Pietro pela orientação nesta última etapa da minha jornada acadêmica.

A GuardaMar que no último ano foi uma importante parte da minha vida, que me trouxe um mecanismo de escape e que sempre terei estima por todos eles.

Agradeço também a mim mesmo, por não ter desistido.

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo de demência mais comum em todo o mundo, os indivíduos que sofrem dessa doença neurodegenerativa sofrem com perda de memória e desorientação, levando a dificuldades de organização, na fala com mudanças bruscas de humor. Estes sintomas levam os pacientes a uma perda significativa na sua qualidade de vida, afetando seu trabalho, relações interpessoais e lazer. A patologia da DA ainda não é bem compreendida, acredita-se que as sinapses sofram de acúmulo de proteínas que podem formar placas ou emaranhar-se, levando a perda de tecido cerebral. Ainda não existe um único tratamento que desacelere, interrompa ou que seja capaz de reverter os efeitos da DA, sendo que os medicamentos atuais são apenas paliativos, se tornando necessário produzir novos medicamentos efetivos contra esta doença. Neste contexto, surge os fitocanabinoides, derivados da *Cannabis Sativa* que têm chamado muito a atenção no campo medicinal nas últimas décadas devido a sua ampla área de efeitos benéficos, seus baixos efeitos colaterais e melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes. Seus efeitos farmacológicos vêm da interação de seus metabólitos, o Tetrahydrocannabinol e o Canabidiol, que interagem com o sistema endocanabinoide, mais especificamente nos receptores CB1 e o CB2. Assim sendo, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sobre as possíveis aplicações do uso da *Cannabis* no tratamento da DA e a legislação envolvendo sua liberação para fins medicinais.

Palavras-chave: *Cannabis*, Canabidiol, Tetrahydrocannabinol,, Estresse Oxidativo, Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia worldwide. Individuals suffering from this neurodegenerative disease, suffer from memory loss and disorientation, leading to difficulties with organization, speech and sudden mood swings. These symptoms cause patients a significant loss in their quality of life, affecting their work, interpersonal relationships and leisure activities. The pathology of AD is still not well understood. It is believed that synapses suffer from the accumulation of proteins that can form plaques or become tangled, leading to the loss of brain tissue. There is still no single treatment that slows down, stops or is capable of reversing the effects of AD. Current medications are only palliative, making it necessary to produce new effective medications against this disease. In this context, phytocannabinoids, derived from *Cannabis Sativa*, have attracted much attention in the medical field in recent decades, due to their broad area of beneficial effects, their low side effects and significant improvement of patients quality of life. Its pharmacological effects come from the interaction of its metabolites, Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, which with the endocannabinoid system, more specifically in the CB1 and CB2 receptors. Therefore, the objective of this study is to conduct a review of the possible applications of the use of Cannabis in the treatment of AD and the legislation involving its release for medicinal purposes.

Keywords: Cannabis, Cannabidiol, Tetrahydrocannabinol, Oxidative Stress, Alzheimer's Disease.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Estruturas químicas dos compostos fitocanabinoides que podem ser extraídos da <i>Cannabis sativa</i>	12
FIGURA 2. Receptores e neurotransmissores endocanabinoides.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS:

Aβ-	Beta amiloide
ANVISA-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBD –	Canabidiol
CS –	Cannabis Sativa
THC –	Tetra-hidrocanabidinol
EO -	Estresse Oxidativo
NFT -	Emaranhados Neurofibrilares
OMS-	Organização Mundial da Saúde
DA -	Doença de Alzheimer
SNC-	Sistema Nervoso Central
SUS-	Sistema Único de Saúde
ROS -	Espécies Reativas de Oxigênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Objetivo Geral.....	12
2.2. Objetivos Específicos.....	12
3. METODOLOGIA.....	12
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
4.1. <i>Cannabis Sativa</i>	13
4.2. Doença de Alzheimer.....	15
4.3. Uso de <i>Cannabis</i> na Doença de Alzheimer.....	17
4.4. Legislação sobre o uso medicinal de <i>Cannabis</i>	19
5. DISCUSSÃO.....	21
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
7. REFERÊNCIAS.....	22

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e é caracterizada por processos neurodegenerativos que afetam em especial a memória e outras funções cerebrais. O processo se dá pela morte de células cerebrais e perda de tecido que com o tempo leva ao encolhimento do cérebro e a perda de funções cognitivas (Alzheimer's Association, 2024). Considerada uma condição multifatorial, o envelhecimento é colocado como o maior fator de risco (TZENG et al., 2020). Cada vez mais se tornando uma doença onerosa com os tratamentos atuais, sendo que tratamentos alternativos se tornam cada vez mais necessários.

A hipótese atual mais aceita sobre a origem dos efeitos deletérios na DA é conhecida como “cascata amilóide” (SIERRA, 2016). De acordo com essa teoria, os processos fisiológicos ocorrem décadas antes dos sintomas físicos e da demência se manifestarem, sendo caracterizada por acúmulo extracelular de proteína beta-amiloide emaranhada e acúmulo intraneuronal de agregados de Tau hiperfosforilada, levando a toxicidade sináptica (FERNANDEZ et al., 2024).

Outro fator com grande impacto em doenças neurodegenerativas é o estresse oxidativo (EO) causado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), que normalmente é evitado pelo sistema antioxidante do organismo, porém este possui uma capacidade limitada (MOULTON et al., 2021). Devido à complexidade dos mecanismos envolvidos na doença, um tratamento eficaz ainda não foi desenvolvido (YIANNPOULOU et al., 2019). Os tratamentos atuais são realizados com inibidores da acetilcolinesterase, entretanto estes perdem a eficácia ao longo do tratamento (SAXENA et al., 2019). Nesta conjectura, tratamentos alternativos têm se destacado no tratamento sintomático da DA, como por exemplo o uso dos fitocanabinoides da *Cannabis Sativa* (CS).

A CS é uma planta com seus efeitos terapêuticos e psicotrópicos bem esclarecida e tem se mostrado promissora no tratamento de doenças neurodegenerativas e entre outros tipos de enfermidades. Já foram documentados mais de 400 metabólitos secundários desta planta, sendo o mais abundante o tetrahydrocannabinol (THC), presente na maconha e responsável pelos efeitos psicotrópicos que levam ao seu uso recreativo (CASSANO et al. 2020). O desenvolvimento de novos tratamentos para a DA levou as pesquisas ao sistema endocanabinoide, que se ramifica por todo o sistema nervoso central (SNC). Os receptores identificados até agora foram o CB1 e o CB2, que atuam na cognição, analgesia e controle do

apetite através da regulação das funções sinápticas (COORAY et al., 2020). O canabidiol (CBD), é um composto intensamente estudado, sem efeitos psicoativos e com uma literatura extensa sobre seu uso no tratamento de ansiedade, analgesia, como antiemético e estimulante do apetite. Apesar de tudo isto, seu uso atualmente é restringido como terapia alternativa com rigoroso controle do governo em consequência ao seu potencial de intoxicação e dependência significativos, e devido ao estigma carregado pela maconha como droga de abuso e ao tráfico de entorpecentes. Contudo, a CS é extremamente promissora para o desenvolvimento de futuros medicamentos e tratamentos desenvolvidos a partir dos compostos extraídos desta planta com uso descrito desde a antiguidade (BREIJYEH et al., 2021).

Assim sendo, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sobre os efeitos farmacológicos dos canabinoides extraídos da *Cannabis Sativa* e avaliar sua aplicação e potencialidade como tratamento alternativo a Doença de Alzheimer para mitigar os sinais e sintomas causados na população que sofre com essa condição.

2. OBJETIVO

Objetivo Geral:

- Realizar uma revisão sobre o uso da *Cannabis sativa* no tratamento da doença de Alzheimer.

Objetivos Específicos:

- Avaliar o uso medicinal da *Cannabis Sativa*;
- Analisar a Doença de Alzheimer e seus tratamentos;
- Correlacionar a utilização das substâncias extraídas da *Cannabis* com a melhora dos sinais e sintomas da doença de Alzheimer;
- Compreender a legislação sobre o uso de *Cannabis* para fins medicinais;

3. METODOLOGIA

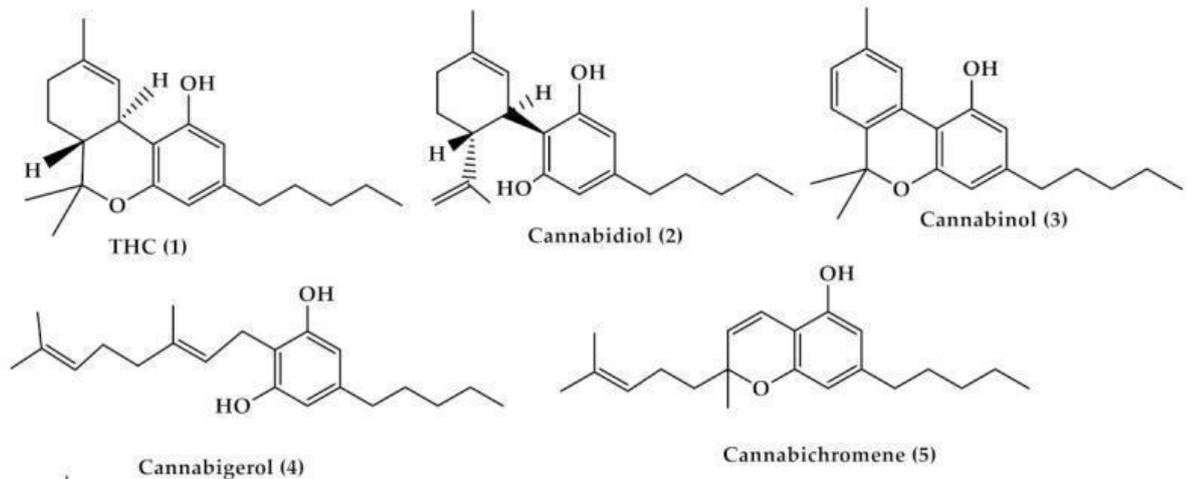
O presente estudo realizou uma revisão bibliográfica exploratória, através de uma busca realizada em materiais científicos a fim de exemplificar como as substâncias extraídas da *Cannabis Sativa* melhoram significativamente os sinais e sintomas da Doença de Alzheimer. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram: Pubmed/ MedLine, Periódicos CAPES e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando as palavras-chave: *Cannabis*, Canabidiol, Tetrahydrocannabinol, fitocanabinoides, Estresse Oxidativo e Doença de Alzheimer. Foram selecionados artigos e pesquisas em português, inglês e espanhol, com datas de publicação de 2014 a 2024.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. *Cannabis Sativa* e seu uso medicinal

A *Cannabis* foi uma das primeiras plantas domesticadas pelo homem, com relatos de seu cultivo há 10.000 anos nas áreas da Eurásia e regiões próximas. A CS inclusive conhecida como cânhamo, além de seus usos religiosos, ritualísticos, recreativos e médicos também existem descrições de seu uso para fabricação têxtil e cultura para consumo de suas sementes. O real valor da CS na atualidade vem de seus compostos secundários, os fitocanabinoides, sendo os de maior interesse farmacológico o CBD e o THC. Apesar da sua cultura ancestral e bem difundida ao redor do planeta, no início do século passado o plantio e consumo da maconha foi proibido, sendo que em 1960 foi a primeira vez que o composto THC foi isolado, tornando-se banido por ser a molécula responsável pelos efeitos alucinógenos da maconha. Em 1980 foi descoberto o sistema endocanabinoide, que está espalhado por todo o corpo humano, e foi a partir daí que se iniciou as pesquisas para fins medicinais, pois a CS deixou de ser vista apenas como uma droga de abuso com potencial de dependência. Nas últimas duas décadas, muitos países estão revendo suas legislações sobre o uso medicinal e recreativo da CS, gradualmente retirando as proibições. Os efeitos positivos do tratamento a base dos fitocanabinoides foram descritos em várias condições de saúde: depressão, ansiedade, Alzheimer, Parkinson, Câncer e AIDS, além de aliviar sintomas como dor, náuseas, vômitos e é um excelente estimulante de apetite. (SCHILLING; MELZER; MCCABE, 2020).

Figura 1. Estruturas químicas do tetrahydrocannabinol (1), o canabidiol (2), canabinol (3), canabigerol (4) e canabicromeno (5)



Fonte: BREIJYEH et al. (2021)

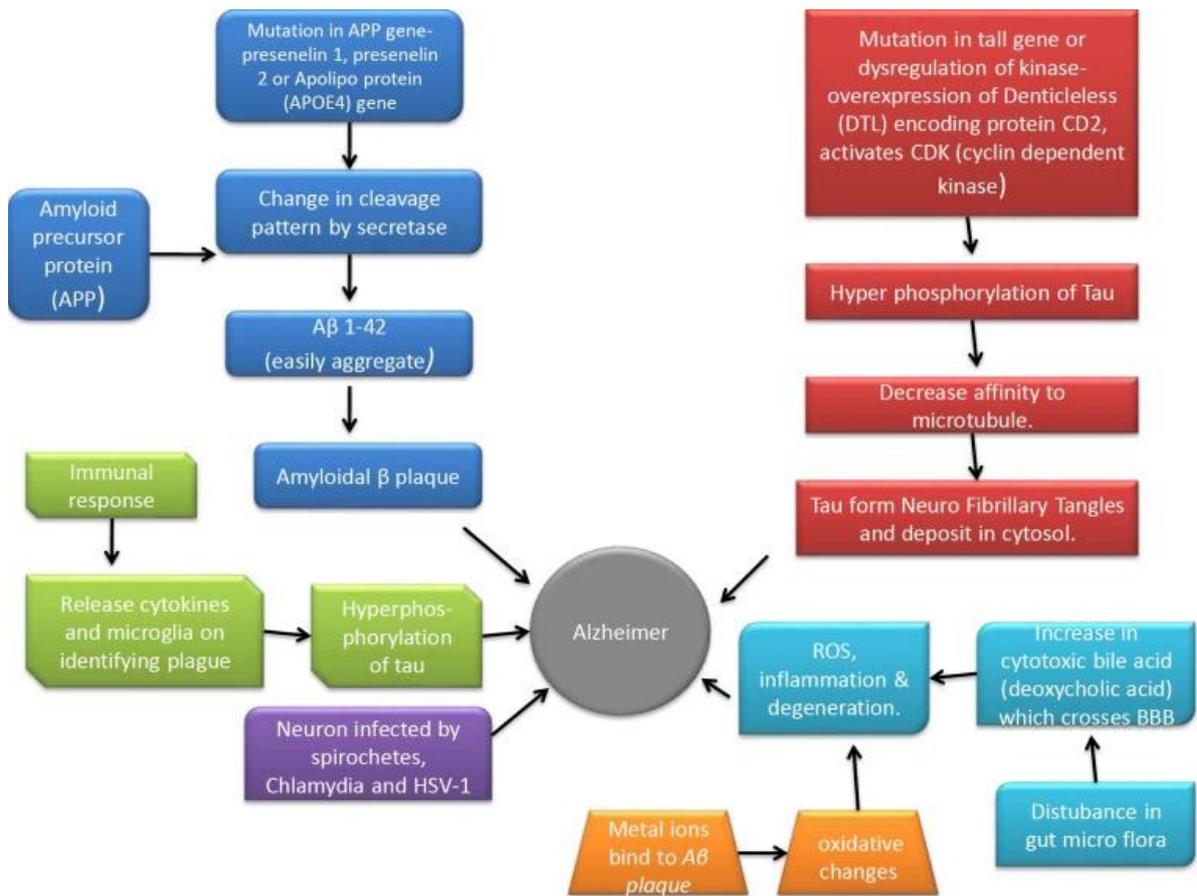
4.2. Doença de Alzheimer e seus tratamento

De acordo com a OMS o número estimado de pessoas com algum tipo de demência no mundo era de 55 milhões em 2019, com projeções de que esse número alcance a marca de 139 milhões em 2050. O custo aos sistemas de saúde será elevado de US\$1.3 trilhão por ano em 2019 para US\$2,8 trilhões em 2030 (World Alzheimer Report, 2023).

A DA afeta cada pessoa de uma maneira diferente, porém com algumas semelhanças em seus sintomas. A demência geralmente é percebida quando o paciente apresenta declínio de memória e dificuldade de realizar atividades cotidianas e, quanto mais a doença se alastra, outros sintomas aparecem como problemas com a linguagem, desorientação no tempo e lugar, mudanças bruscas de humor e dificuldade na sua organização. O conjunto destas características pode se tornar um grande obstáculo na vida dos pacientes, roubando-lhes sua independência e os afastando de trabalho, família e amigos (Alzheimer's Disease International).

No século passado, Alois Alzheimer e outros grandes cientistas de sua época, nas décadas de 10 e 20, num esforço conjunto, descreveram pela primeira vez as “placas senis” em cérebros de pacientes *post-mortem* e nessa mesma pesquisa eles notaram a relação entre idade avançada, demência e estas placas, restando apenas a autópsia como diagnóstico definitivo da DA (BEACH, 2022).

Figura 3 - Mecanismos envolvidos na patogênese da Doença de Alzheimer.



Fonte: (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

Os mecanismos do desenvolvimento da DA ainda não são bem esclarecidos mesmo atualmente. A hipótese mais aceita é o acúmulo de proteínas no cérebro que formam estruturas conhecidas como placas e emaranhados. Estas placas são formadas pela proteína beta amiloide (Aβ) e os emaranhados neurofibrilares (NFT), compostos de proteína tau hiperfosforiladas, servindo assim de biomarcadores da DA. O acúmulo de Aβ leva a uma resposta inflamatória que acarreta na morte celular e neurodegeneração. A proteína tau tem sítio de ação nos microtúbulos de células neuronais garantindo integridade do citoesqueleto, que quando hiperfosforilado acaba se acumulando no citosol, se emaranhando, e a célula

perde sua estrutura e funcionalidade. As espécies reativas de oxigênio também são correlacionadas com o avanço da doença, seja por íons metálicos como zinco e cobre, ou por disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, que acaba superando a capacidade do organismo de neutralizar esses radicais livres que contribuem para a deterioração do cérebro. O acúmulo destas singularidades aliadas à genética, em especial o gene APOE, são as principais teorias envolvendo as causas e efeitos deletérios da doença (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

Nenhum medicamento ou tratamento atual é capaz de curar a DA, apenas aliviar os sintomas. Os tratamentos atuais têm como alvo a transmissão colinérgica, como os medicamentos: donepezil, rivastigmina, galantamina, e a memantina que age nas sinapses glutamatérgicas. As pesquisas atuais buscam achar uma resposta nos tratamentos a base de fármacos anti-amiloide, anti-tau, anti-inflamatórios e moduladores neuronais, mas por enquanto ainda estão em ensaios clínicos (YANG et al., 2019).

É indiscutível a necessidade de buscar novos tratamentos que possuam potencial de não só aliviar os sintomas, como revertê-los. Nesse contexto surge a cannabis e seus metabólitos, que podem proporcionar ao mínimo um tratamento adjuvante aos pacientes que possuam resistência aos tratamentos convencionais (COORAY et al., 2020).

4.3. Uso de *Cannabis* e seus metabólitos na Doença de Alzheimer

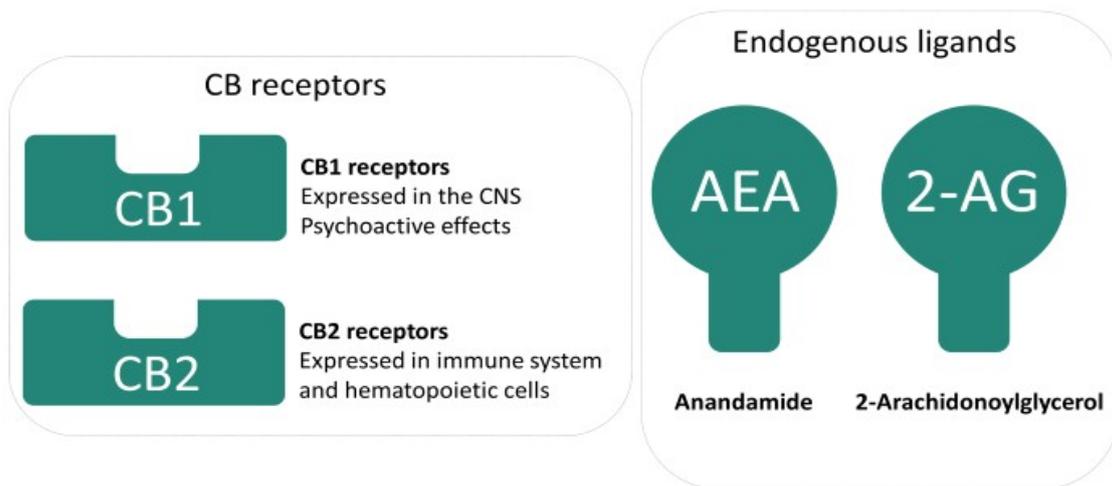
O fitocanabinoide CBD, é o principal candidato destas novas estratégias de tratamento da DA, envolvendo o sistema endocanabinoide. No SNC, ele atua como um agonista inverso dos CB2R, sendo capaz de inibir a resposta imune, interrompendo a migração de células (WATT; KARL, 2017).

O papel do CBD vem da sua atividade antioxidante, antiinflamatória e neuroprotetora. Suas enzimas metabólicas foram identificadas em macrófagos, monócitos, células dendríticas e linfócitos. Os receptores CB1 são expressos majoritariamente no cérebro, tendo relação direta na produção de citocinas e proteínas anti-inflamatórias e a supressão de proteínas pró-inflamatórias como: IL-1, TNF- α e ROS, que ativam a imunidade inata e elevam a progressão e gravidade da DA. Os estudos se mostram promissores em relação a Doença de Alzheimer pelo significativo aumento de neurogênese, redução da produção de A β e apoptose neuronal (PELLATI et al., 2018).

Um possível medicamento que seja eficaz na DA, porém que somente tenha um mecanismo de ação é apenas hipotético, pois a complexa cascata pato-etiológica que leva a DA necessita de uma abordagem mais ampla, visando as inúmeras disfunções que o cérebro é submetido. A ampla gama de efeitos CBD na DA demonstra atividade multimodal, exibindo diversos mecanismos para o tratamento desta doença. Estudos *in vivo*, ainda em camundongos, já estão sendo conduzidos com resultados estimulantes, trazendo novas evidências dos efeitos farmacológicos benéficos do CBD ou CBD-THC. Entretanto, os autores destacam a necessidade de estudos específicos sobre os efeitos a longo prazo (WATT; KARL, 2017).

Estudos mais recentes demonstram que a combinação THC-CBD é mais efetiva do que administrá-los individualmente, no que diz respeito à neuroproteção. Entretanto, é necessário uma investigação mais profunda sobre o tempo de tratamento e as doses seguras, sendo que o CBD diminui as propriedades psicoativas do THC. A microglia possui um papel importante na região cerebral, fazendo vigilância e limpeza para manter as funções neuronais em estado homeostático. Uma de suas funções é a de captação e depuração de $A\beta$, todavia se algum evento levar a um acúmulo de $A\beta$ na microglia, uma cascata de eventos libera proteínas pró-inflamatórias, gerando inflamação e conseqüentemente a neurodegeneração. Os pesquisadores sugerem que há um aumento de CB2 nesse estado e a ativação dos receptores endocanabinoides leva a microglia para um estado mais equilibrado, reduzindo assim a gliose (COORAY et al., 2020).

Figura 2- Receptores e neurotransmissores endocanabinoides



Fonte: Ciências e Cognição (2018).

4.4. Legislação sobre o uso medicinal de *Cannabis*

O debate acerca da liberação da cannabis para uso recreativo tem gerado diversas opiniões ao redor do planeta. Os apoiadores defendem que a legalização afetaria positivamente a economia e reduziria o orçamento da justiça criminal com as despesas relacionadas ao uso ilícito da droga. Em contrapartida, o lado opositor acredita que isso acarretaria em um aumento da criminalidade e declínio do desempenho dos jovens nas escolas (ZVONAREV et al, 2019).

A Comissão das Nações Unidas sobre Drogas Narcóticas reconheceu o potencial terapêutico da *cannabis* e alguns de seus derivados. De acordo com o entendimento desta organização, o canabidiol não possui a capacidade de gerar dependência química como as outras drogas de abuso na lista, como a heroína e o fentanil. Esta decisão possibilitou estudos científicos que comprovam os significativos benefícios à saúde de pacientes que não respondem a tratamentos convencionais (OMS, 2020).

O governo federal brasileiro obteve avanços significativos na última década, com a aprovação da RDC N° 327 de dezembro de 2019, que dispõe sobre os procedimentos necessários para fabricar e comercializar produtos importados contendo extrato de *cannabis*

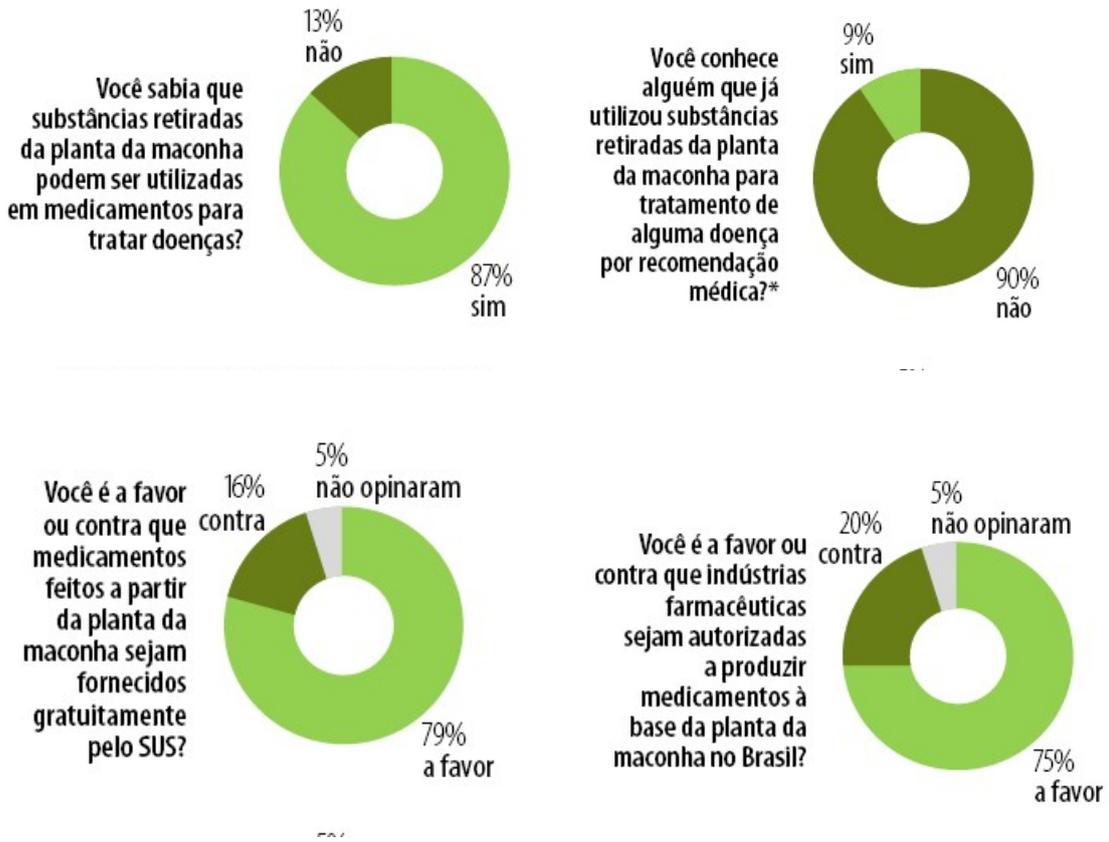
sativa, bem como a autorização necessária para prescrever e dispensar estes medicamentos. A Comissão da Câmara dos Deputados aprovou em 2021, o projeto de lei 399/15 que regulamenta o plantio de CS com a finalidade de obter extratos da maconha para fins medicinais, em qualquer forma farmacêutica e sem restrição quanto aos critérios de prescrição. O cultivo deverá ser feito por pessoa jurídica com autorização do poder público em local adequado às normas estabelecidas, ficando sob a responsabilidade das farmácias do SUS o cultivo, coleta, extração, processamento e armazenamento (BRASIL, 2021).

O estado de Sergipe se destaca na distribuição qualificada dos fitoterápicos no SUS, com destaque para o tratamento de epilepsia e Transtorno do Espectro Autista (TEA), tudo isto graças a aprovação da lei 9.178/23 pelo governo estadual. Para ter acesso aos tratamentos, é necessário ser residente em Sergipe e realizar o cadastro no Núcleo de Acolhimento em Terapias Especializadas (NATE) e no Centro de Atenção à Saúde de Sergipe (CASE) que oferecem um acompanhamento clínico especializado em práticas terapêuticas à base de *Cannabis* (BRASIL, 2023).

5. DISCUSSÃO

As perspectivas para a CS no campo da medicina e farmacologia são notáveis, apesar das barreiras legais acerca da maconha, é inegável seu papel no desenvolvimento de novos medicamentos para tratar enfermidades como ansiedade, espasmos, convulsões, dores, insônia e falta de apetite, sendo aplicável nas doenças de parkinson, esclerose múltipla, câncer, epilepsia e fibromialgia. A discussão sobre o tema tem tomado conta da sociedade, com a maior parte concordando sobre o uso e a liberação gratuita desses medicamentos pelo SUS. Entretanto existe discordância entre parte da população acerca do assunto, com um número significativo de pessoas que são contrárias ao uso dos fitocanabinoides. Uma pesquisa realizada em 2019 pelo DataSenado e um instituto privado, demonstrou que boa parte dos entrevistados sabem que as substâncias retiradas da maconha podem ser utilizadas como medicamentos, porém menos da metade soube informar alguma enfermidade tratável com CS, e menos de 10% conhecem alguém que faz uso de algum fitocanabinoide (OLIVEIRA, 2021).

Gráficos 1, 2, 3, 4, 5 - Ilustrando a porcentagem dos indivíduos entrevistados



Fonte: DataSenado (2019)

Muniz e Martins neste ano de 2024, realizaram uma revisão e trazem que diversos artigos publicados nos últimos anos demonstram a capacidade da CS como uma alternativa viável no tratamento do Alzheimer, com efeitos colaterais que não trazem malefícios à saúde.

Assim como Magalhães *et al.* (2024) destacam a CS como uma planta promissora de investimentos, onde se obtém um tratamento eficaz e seguro, com projeções positivas no campo da neurociência. Outros achados na literatura como uma publicação na Revista Eletrônica Acervo Saúde, em que Silva e colaboradores (2024) demonstraram os efeitos antioxidantes e neuroregeneradores da CS em modelos animais.

A preocupação no aumento do uso da maconha de forma recreativa assombra a oposição sobre a legalização dos canabinoides, sendo apenas uma suposição de que a liberação dos medicamentos a base de CS incentiva os jovens ao uso de maconha. Estudos recentes em diversos estados nos EUA, mostraram que a legalização da maconha recreativa e medicinal, teve seu uso principalmente aumentado em adultos, não alterando a prevalência do uso entre jovens (MARTIN, 2022).

É fundamental incentivar e promover o conhecimento da população sobre os benefícios da CS, dando luz a mitos e deixando clara a diferença da maconha de uso recreativo e a *Cannabis* como medicamento. Com os avanços nas leis de liberação para seu uso medicinal, vem trazendo inúmeros benefícios para milhares de pessoas ao redor do mundo, entretanto cada país deve lidar com este tema delicado à sua própria maneira, alterando suas legislações (BREIJEH, 2021).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA tem se tornado cada vez mais preocupante, uma vez que a expectativa de vida da população mundial cresce, o número de indivíduos com demência também se eleva, se tornando uma doença cada vez mais comum na sociedade. A carência de alternativas terapêuticas que desacelerem, interrompam ou revertam a neurodegeneração é uma lacuna que a comunidade científica urge em preencher. Uma doença ainda cheia de mistérios que envolvem a patologia e a etiologia do início e sua progressão.

Ao longo desta revisão, ficou indubitável que a *cannabis sativa* tem um rico e ainda pouco documentado potencial para tratar diversas doenças que hoje em dia ainda não possuem um tratamento satisfatório, ou para os indivíduos resistentes às terapias convencionais, possuindo efeitos colaterais mais brandos. As propriedades ansiolíticas, antioxidantes e estimuladoras do sono, se tornam poderosas aliadas para os pacientes com DA, somado aos

seus efeitos neuroregenerativos e imunomoduladores, o CBD se prova um candidato relevante para a produção de novos medicamentos.

Estudos posteriores para definir a dose, tempo necessário de tratamento e de efeitos a longo prazo, são cruciais para garantir a eficácia da terapia e a segurança do paciente contra possíveis problemas relacionados a medicamentos. A saúde da humanidade como um todo prevalece sobre o preconceito, então é necessário utilizar todas as oportunidades que tivermos para a saúde ser promovida na população, esta que deve ser empoderada sobre os benefícios medicinais da *Cannabis Sativa*, e não somente a maconha como droga de abuso e sua ligação com o tráfico.

7. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL. Comissão da Câmara aprova projeto que autoriza plantio de cannabis. Agência Brasil, 2021. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/politica/noticia/2021-06/comissao-da-camara-aprova-projeto-que-autoriza-plantio-de-cannabis>. Acesso em: 30/08/2024

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. (2024). 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's & Dementia. Retrieved from Alzheimer's Association. Acesso em 26 de ago. 2024.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. Symptoms of dementia. Alzheimer's Disease International. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/symptoms-of-dementia/>. Acesso em: 30/082024.

BEACH, T. G. A history of senile plaques: from Alzheimer to amyloid imaging. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 81, n. 6, p. 387-413, 2022. DOI: 10.1093/jnen/nlac030.

BREIJYEH, Zeinab et al. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins* vol. 13, Feb. 2021.

BRIDGEMAN, M.B.; DANIEL, T. A. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *Peer-reviewed journal for formulary management* vol. 42, p. 180-188, 2017.

CASSANO, Tommaso et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in pharmacology*. Mar. 2020.

CASTRO, LUIS HENRIQUE. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE: CONCEITOS, HISTÓRIA E POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS. Ciências e cognição, 2018. Disponível em: <https://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/4365>. Acesso em: 24 ago. 2024.

COORAY, R et al. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Molecular neurobiology*, vol. 57, p. 4878-4890, 19 ago. 2020. .

ELSOHLY, M. A. et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Progress in the chemistry of organic natural products* vol. 103, p. 1-36, 2017.

FERNANDEZ MV, Liu M, Beric A, et al. Genetic and multi-omic resources for Alzheimer disease and related dementia from the Knight Alzheimer Disease Research Center. *Sci Data*. 2024;11(1):768. Published 2024 Jul 12. doi:10.1038/s41597-024-03485-9+

FISCHEDICK, Justin T. Identification of Terpenoid Chemotypes Among High (trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol) - Producing Cannabis sativa L. Cultivars. *Cannabis and cannabinoid research* vol. 2, p. 34-47, 1 mar. 2017.

GUERRERO, R. O. M; MILLÁN S. I. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gaceta medica de Mexico*, vol. 155, p. 508-512, 2019.

KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, v. 18, n. 11, p. 1106-1125, 2020. DOI: 10.2174/1570159X18666200528142429.

LUCAS, C. J. et al. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British journal of clinical pharmacology*, vol. 84, p. 2477-2482, 2018.

MACCALLUM, C. A; ETHAN B. R. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European journal of internal medicine*, vol. 49, p. 12-19, 2018.

MAGALHÃES, MVF.; NOGUEIRA, RC.; BERTAZZON, JB.; VICENTE, AG.; SERENO, MGB.; PALHARES, CVT.; SILVA, MR e . Análise terapêutica do canabidiol para tratamento de Alzheimer. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento* , [S. l.] , v. 2, pág. e6513245006, 2024. DOI: 10.33448/rsd-v13i2.45006. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/45006>. Acesso em: 2 set. 2024.

MARTINS, S. S.; LEVY, N. S.; BRUZELIUS, E.; SEGURA, L. E. Cannabis legalization in the U.S. Where do we go from here? *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, v. 44, supl. 1, p. e20220001, 2022. DOI: 10.47626/2237-6089-2022-0001. Publicado em: 14 jul. 2022.

MOULTON, M. J.; BARISH, S.; RALHAN, I. et al. Neuronal ROS-induced glial lipid droplet formation is altered by loss of Alzheimer's disease-associated genes. *Proceedings of*

the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 118, n. 52, p. e2112095118, 2021. DOI: 10.1073/pnas.2112095118.

MUNIZ, AMF; MARTINS, LR USO DE CANNABIS APLICADA AO TRATAMENTO DO ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Contemporânea*, [S. l.], v. 6, pág. e4835, 2024. DOI: 10.56083/RCV4N6-173. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/4835>. Acesso em: 2 set. 2024.

OLIVEIRA, N. Cannabis medicinal: realidade à espera de regulamentação. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2021/07/cannabis-medicinal-realidade-a-espera-de-regulamentacao>. Acesso em: 25 ago. 2024

OMS - Organização Mundial de Saúde. UN Commission on Narcotic Drugs reclassifies cannabis to recognize its therapeutic uses. Publicado em: 4 dez. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/04-12-2020-un-commission-on-narcotic-drugs-reclassifies-cannabis-to-recognize-its-therapeutic-uses>. Acesso em: 14 ago. 2024

PELLATI, F. et al. Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. *Biomedical Research International*, v. 2018, p. 1691428, 2018. DOI: 10.1155/2018/1691428. Publicado em: 4 dez. 2018.

SCHILLING S.; MELZER R.; MCCABE PF. Cannabis sativa. *Current Biology*, vol 30, p. 8-9, 06 jan. 2020.

SECRETARIA DE SAÚDE DE SERGIPE. Uso medicinal da cannabis. Secretaria de Saúde de Sergipe, [s.d.]. Disponível em: <https://saude.se.gov.br/uso-medicinal-da-cannabis/>. Acesso em: 30/08/2024

SHEIKH NK, D. A. Cannabinoids. *StatPearls*. Jan. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556062/>.

SIERRA, Ligia. Estrategias de investigación para el tratamiento de Alzheimer con antioxidantes polifenólicos. *Rev. acad. colomb. cienc. exact. fis. nat.*, Bogotá, v. 40, n. 157, p. 608-620, Dec. 2016. Available from <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-39082016000400008&lng=en&nrm=iso>

SILVA M.L.O.; FREITAS M.T.S. Toxicological analysis of cannabis sativa and its therapeutic benefits. *Brazilian Journal of Development*, vol. 7, p. 63013-63023, jun. 2021.

SILVA R. N. da; DiasF. C. R.; TorresS. M. de; SilvaA. A. do N.; AlvesA. de D. F.; AlvesA. J.; Silva JúniorV. A. da. O efeito terapêutico do extrato oleoso de Cannabis sp. na doença de Alzheimer induzida por cloreto de alumínio em ratos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, n. 5, p. e14270, 14 maio 2024.

TROJAN, V. et al. The main therapeutic applications of cannabidiol (CBD) and its potential effects on aging with respect to Alzheimer's disease. *Biomolecules*, v. 13, n. 10, p. 1446, 2023. DOI: 10.3390/biom13101446. Publicado em: 26 set. 2023

TZENG, R.-C., Wu, C.-H., Lee, Y.-C., & Huang, C.-S. (2020). Genetic Factors of Alzheimer's Disease: What We Have Learned and What We Have Yet to Learn. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 12, 567652. doi:10.3389/fnins.2020.567652

VIANA, Milena de Barros et al. Cannabis sativa and Cannabidiol: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases? *Medical cannabis and cannabinoids* vol. 5, p. 207-219, 14 nov. 2022.

WATT, G.; KARL, T. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, p. 20, 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00020. Publicado em: 3 fev. 2017.

WORLD ALZHEIMER REPORT. World Alzheimer Report 2023. Alzheimer's Disease International, 2023. Disponível em: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023>. Acesso em: 20/08/2024

YANG, Y. et al. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Behavioural Brain Research*, v. 357, p. 382-390, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725818302031?via%3Dihub>.

YIANNOPOULOU, K. G.; ANASTASIOU, A. I.; ZACHARIOU, V.; PELIDOU, S. H. Reasons for failed trials of disease-modifying treatments for Alzheimer disease and their contribution in recent research. *Biomedicines*, v. 7, n. 4, p. 97, 2019. DOI: 10.3390/biomedicines7040097.

ZVONAREV V., Fatuki TA, Tregubenko P. As preocupações de saúde pública da legalização da maconha: uma visão geral das tendências atuais. *Cureus*. 2019; 11 :e5806. doi: 10.7759/cureus.5806.