

USO MEDICINAL DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

OLIVEIRA, Giovanna Mano¹

¹Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT

MORAES, Francine Campolim²

²Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT

FATTORI, Nielse Cristina de Melo³

³Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia crônica progressiva e degenerativa, sua característica principal é a perda das funções cognitivas e distúrbios de afeto e comportamento. Pesquisas recentes têm mostrado o potencial da planta *Cannabis sativa* L. no retardo dos efeitos progressivos do Alzheimer. Esta pesquisa bibliográfica descritiva se justifica dada a importância de estudar alternativas terapêuticas para retardar a progressão da doença e diminuir os efeitos adversos das drogas convencionais hoje utilizadas para a Doença de Alzheimer. Os estudos apontam que os canabinóides possuem potencial terapêutico em pacientes acometidos com a doença, retardando a neurodegeneração e promovendo a criação de novos neurônios.

Palavras chave: doença neurodegenerativa, CBD e THC.

Linha de Pesquisa: fármacos, cosméticos, medicamentos e assistência farmacêutica.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a chronic progressive and degenerative pathology, its main feature is the loss of cognitive functions and disorders of affect and behavior. Recent research has shown the potential of the *Cannabis sativa* L. plant in delaying the progressive effects of Alzheimer's. This descriptive bibliographic research is justified given the importance of studying therapeutic alternatives to slow the progression of the disease and reduce the adverse effects of conventional drugs used today for Alzheimer's Disease. Studies show that cannabinoids have therapeutic potential in patients affected by the disease, delaying neurodegeneration and promoting the creation of new neurons.

Keywords: neurodegenerative disease, CBD and THC.

1 – INTRODUÇÃO

O médico neuropatologista Alois Alzheimer, em 1907, descobriu através de estudos após a morte de uma paciente, uma doença que possuía as características perda de memória, comprometimento da coordenação motora e raciocínio, além de diversos distúrbios cognitivos. Os seus estudos sobre a enfermidade o motivaram a designar a doença com o seu sobrenome, sendo conhecida como Doença de Alzheimer (DA) (Zanardo, 2014). Sendo uma doença neurodegenerativa associada pela idade, sabe-se que as mudanças neuropsiquiátricas e

cognitivas acometem em longo prazo a incapacitação. A histologia dessa patologia mostra que ocorre a perda excessiva das sinapses pela morte neuronal, que ocorrem nas regiões que possuem a função cognitiva, sendo elas, o hipocampo e o córtex cerebral, causando incapacitação e redução progressiva do volume cerebral em longo prazo (RAMOS, LIRA, CARLÚCIA, 2017).

O tratamento medicamentoso para a DA tem por objetivo estabilizar o comprometimento cognitivo, preservando o comportamento e atividades da vida diária, com um mínimo de efeitos adversos. Os medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde para DA leve e moderada são os inibidores da acetilcolinesterase: donepezila, galantamina e rivastigmina. Para DA moderada também é recomendada a memantina em monoterapia ou combinada à donepezila, galantamina ou rivastigmina e a memantina em monoterapia nos casos graves (BRASIL, 2017).

No entanto, um estudo de atualização da literatura aponta que o tratamento medicamentoso possui efeito restrito e pouco eficaz a médio e longo prazo e que outras classes terapêuticas utilizadas para atenuar os sintomas da doença (como antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos) provocam diversos efeitos colaterais indesejados e podem estar associados ao aumento do risco de acidente vascular encefálico e morte, evidenciando a necessidade de alternativas terapêuticas capazes de reduzir os efeitos adversos das terapias farmacológicas convencionais (NOCETTI; RIBEIRO, 2020)

De encontro a essa necessidade, o uso de canabinoides e derivados para o tratamento da DA vem ganhando importante espaço no debate científico nos últimos anos, uma vez que ativam o sistema endocanabinóide, potencial alvo terapêutico no tratamento de doenças neurodegenerativas. Assim, esta pesquisa bibliográfica descritiva se justifica dada a importância de estudar alternativas terapêuticas para retardar a progressão da doença e diminuir os efeitos adversos das drogas convencionais hoje utilizadas para a Doença de Alzheimer, que atualmente acomete cerca de milhões de pessoas no mundo e considerando que este número tende a aumentar com o envelhecimento populacional. Além de ser uma enfermidade extremamente limitante e de evolução galopante, que impacta o estilo de vida do paciente e da família, provocando um grande sofrimento psíquico. A pesquisa foi realizada no período de janeiro a abril de 2021 e os artigos selecionados do período de novembro de 2020 a abril de 2021 sendo que para as buscas, utilizou-se as palavras chave: Alzheimer, *Cannabis sativa*, nos sites Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde,

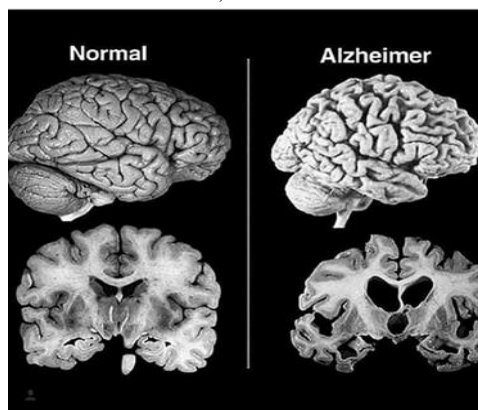
National Library of Medicine (PubMed), Google Acadêmico. Este estudo objetivou discutir a possibilidade de utilização dos medicamentos e produtos à base de *Cannabis*, de forma alternativa ou complementar no tratamento da Doença de Alzheimer.

2 – DESENVOLVIMENTO

A DA é um transtorno neurodegenerativo progressivo e tem como característica a deterioração cognitiva e da memória, assim, comprometendo atividades cotidianas, ademais, também possui diversos sintomas neuropsiquiátricos e alterações do comportamento. Segundo estudos, considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa de demência na população brasileira é de 1,1 milhão, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Atualmente, estima-se haver mais de 50 milhões de pessoas com demência no mundo, este número praticamente irá dobrar a cada 20 anos, chegando a 74,7 milhões em 2030 e a 152 milhões em 2050, segundo relatórios da Associação Internacional de Alzheimer (ADI, 2019).

A DA é caracterizada por uma demência progressiva e redução significativa na massa cerebral dos pacientes acometidos com a doença, em comparação ao cérebro normal (Figura 1). Há uma atrofia extensa em todas as regiões do cérebro envolvidas na função cognitiva, sendo incluso o córtex cerebral, córtex entorrinal e o hipocampo (NOCETTI, 2020).

Figura 1 – Imagem de um cérebro normal e outro, com massa cerebral reduzida.



Fonte: Adaptado de NOCETTI, 2020.

Este quadro de demência, o qual compromete a memória, também tem como característica distúrbios psíquicos, isso leva a mudança da personalidade em relação às ideias,

juízos e a linguagem, essa última característica é prejudicial para relações sociais e no ambiente de trabalho. O alto número de placas senis com depósitos extracelulares de proteína beta amiloide (APP) e emaranhados neurofibrilares compostos de proteína TAU, de acordo com a neuropatologia, compõem as principais lesões cerebrais da DA, dessa forma, essa condição leva a alterações que dificultam a procura de um tratamento de sucesso. Visto isso, é importante ressaltar que a DA não se apresenta do mesmo modo para todos, pois existem fatores de riscos que interferem na forma que o Alzheimer se manifesta, e por isso, não há apenas uma única causa da doença, mas algumas pessoas têm maior probabilidade de desenvolver a DA do que outras. Apesar da diversidade de manifestações e de causas, a evolução do Alzheimer tem um padrão que pode ser dividido em três fases: inicial, intermediária e grave (Figura 2) (BITENCOURT, 2018).

Figura 2- Etapas da doença de Alzheimer.

Leve (inicial)	Intermediária (moderada)	Grave
- Lapsos de memória	- Perda de memória	- Dependência física total - Não anda e quase não fala
- Mudanças no comportamento	- Mudanças no humor	- Deglutição prejudicada
- Senso de direção e mudança de humor	- Dependência física em algumas atividades	- Aparecimento de infecções. Ex: urinária e pneumonia
- Dificuldades em fixar novas informações	- Aternância - confusão mental e esquecimento de vocabulário	- Não reconhece ninguém, nem a si mesmo

Fonte: Adaptado de BITENCOURT, 2018.

Embora permaneça desconhecida a causa fundamental da complexa cascata patológica da DA, que culmina na disfunção sináptica e neuronal disseminada e morte celular, a hipótese da cascata amiloide é atualmente o quadro conceitual mais bem definido e mais bem descrito. Esta hipótese tem como processo chave um desequilíbrio entre a produção e depuração do peptídeo A β (superprodução ou perda de depuração no encéfalo deste peptídeo), que se agrega espontaneamente, formando oligômeros que se depositam no encéfalo, formando placas amiloides de núcleo difuso e denso, causando desregulação na estrutura e função sináptica além de uma resposta inflamatória acentuada e, ao longo do tempo, proporcionando condições de estresse oxidativo, alteração da homeostase e uma série de mudanças bioquímicas adicionais (DELANOGARE et al., 2019).

Para Santos (2016), embora a causa exata da DA seja desconhecida, fatores ambientais e genéticos têm sido apontados como possíveis causas desta. Assim, além do histórico

familiar,, relacionado principalmente às formas precoces da doença (antes dos 65 anos) existem inúmeros fatores associados a um risco aumentado de DA, entre eles: idade, diminuição da capacidade de reserva cerebral (tamanho cerebral reduzido, baixo nível de escolaridade e atividades mentais e físicas reduzidas no fim da vida), traumatismo craniano e fatores de risco de doença vascular (hipercolesterolemia, hipertensão, aterosclerose, doença coronária, tabagismo, obesidade e diabetes).

O diagnóstico em fases iniciais pode ser notado pelos familiares do paciente, para ter um diagnóstico conclusivo é necessário que haja dados clínicos compatíveis ou obtidos com a autópsia do tecido encefálico através do *post mortem*, que é realizado após o falecimento do indivíduo. Outro método utilizado para diagnóstico, é através do “manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais”, onde ocorre a identificação das condições que são tratáveis e que podem ser sintomas semelhantes ao Alzheimer, diminuindo o tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico (PEREIRA, 2014).

O tratamento medicamentoso tem por objetivo estabilizar o comprometimento cognitivo, preservando o comportamento e atividades da vida diária, com um mínimo de efeitos adversos. De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Alzheimer, cuja última atualização foi publicada pelo Ministério da Saúde em 2017, a recomendação para DA leve e moderada são os inibidores da acetilcolinesterase, donepezila, galantamina, rivastigmina. O PCDT também recomendou a memantina em monoterapia ou combinada à donepezila, galantamina ou rivastigmina nos casos de DA moderada e em monoterapia nos casos graves de DA (BRASIL, 2017) .

Os 3 inibidores da colinesterase demonstram a mesma eficácia e efeitos secundários entre si, e são geralmente bem tolerados, sendo a donepezila um inibidor específico e reversível da acetilcolinesterase, com aumento de concentração acetilcolina nos locais que ocorre neurotransmissão, a galantamina inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase que age no aumento de acetilcolina nas regiões de neurotransmissão e modulação de receptores nicotínicos e a rivastigmina inibidor da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase aumentando a concentração de acetilcolina em regiões de neurotransmissão (SANTOS, 2016).

De acordo com Costa (2015), a rivastigmina é o medicamento mais vendido. Entretanto, esse fármaco possui interações medicamentosas e reações adversas que superam os benefícios para o indivíduo, pois acarretam distúrbios que afetam o sistema nervoso central

e o sistema gastrointestinal.

A memantina bloqueia os efeitos patológicos devidos a níveis elevados de glutamato, neurotransmissor excitatório que podem conduzir à disfunção neuronal, sendo recomendada para pacientes com DA moderada intolerantes ou com contraindicações para uso de inibidores da colinesterase, ou para DA severa. No entanto, ambas classes terapêuticas possuem eficácia limitada, sendo que a memantina usada em combinação com inibidores da colinesterase nos últimos estágio de demência foi bem tolerada pelos doentes e mostrou mais efeitos positivos ao nível cognitivo e nível de atividades da vida normal, proporcionando algum alívio sintomático, especialmente para agitação, mudanças de humor e psicose. Entretanto, as estratégias terapêuticas atuais, na melhor das hipóteses, diminuem, mas não param o declínio cognitivo (SANTOS, 2016).

Segundo Almeida et al (2019), decorre que atuais terapias medicamentosas para a DA possuem limitações terapêuticas para minimizar os sintomas e retardar benefícios limitados na função cognitiva e, além disso, estão relacionados a vários efeitos adversos, como náusea, diarreia, vômito, perda de peso, insônia, infecção no trato urinário, entre outros. Cumpre ainda citar que alguns comportamentos típicos da DA são controlados com o uso de outros medicamentos de classes diversas, como antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, aumentando o número de reações adversas e interações medicamentosas.

Uma vez que o tratamento medicamentoso tem limitações em estágios mais avançados da doença, torna-se necessária a busca por recursos coadjuvantes e, neste sentido, o sistema endocanabinoide tem alcançado grande destaque científico como alvo terapêutico no tratamento da DA, sendo seus componentes altamente associados à fisiopatologia da doença e uma vez que todas as células nervosas expressam receptores canabinoides, estando estes extensamente disseminados no sistema nervoso central, especialmente no hipocampo e no córtex cerebral estruturas que exercem um papel fundamental sobre as funções de memória e aprendizado e que são significativamente acometidas durante a progressão da DA (NOCETTI; RIBEIRO, 2020)

O sistema endocanabinóide é composto pelo CB1 (Canabinóide 1) que se encontra na região do sistema nervoso central e é responsável pela intermediação das respostas psicotrópicas, e o CB2 (Canabinóide 2), o qual se encontra nos tecidos periféricos e órgãos, além de ser o receptor de maior afinidade com o CBD (GONTIJO et al., 2016). A sinalização endocanabinóide faz a modulação de diversas funções cerebrais, de modo que tem esse nome

por possuir semelhanças aos canabinóides. Os compostos endógenos que são similares ao Δ^9 -THC e o CBD, ambos agem nos receptores canabinóides CB1 e CB2, além de outros receptores que podem acarretar em efeitos adversos (LEMOS, 2017).

A *Cannabis sativa* L. é um arbusto da família Cannabaceae, sendo dioica, ou seja, a espécie apresenta flores femininas e masculinas (distribuídas em indivíduos separados). É popularmente conhecida como "cânhamo da Índia", cresce livremente em diversas partes do mundo, possui facilidade de cultivo em regiões tropicais e temperadas, clima característico do Brasil (KUMAR, CHAMBERS, PERTWEE, 2001). Há variados tipos de *Cannabis*, no entanto a *stiva* e a *indica* são as mais estudadas, pois possuem altas concentrações de CBD e THC que são promissoras para diversas doenças (PIOMELLI, 2016). No Brasil, sua possível indicação para DA ganhou visibilidade desde que o senhor Ivo Suzin, de 59 anos, conseguiu na justiça o direito de cultivá-la para fins terapêuticos, especificamente para o tratamento desta enfermidade (RASMUSSEN, 2015).

Pesquisas mostram que a *Cannabis* possui um grande potencial terapêutico, pois suas substâncias agem diminuindo os efeitos progressivos das doenças neurodegenerativas, recuperando a memória, criando novos neurônios e melhorando a cognição e o comportamento (LEMOS, 2017). Nos estudos em humanos, que utilizam a *Cannabis* no tratamento, foi observado melhora no bem estar emocional e não houve relatos de efeitos adversos (ALMEIDA et al., 2019).

O corpo humano possui substâncias endocanabinóides que são uma classe de mensageiros neurais sintetizados por demanda e liberados nos neurônios pós-sinápticos que agem bloqueando a liberação dos neurotransmissores terminais pré-sinápticos. Esta sinalização modula diversas funções cerebrais e são semelhantes aos canabinóides presentes na planta *Cannabis sativa* L. (LEMOS, 2017). O mecanismo de ação dos canabinóides se relaciona a ativação do sistema endocanabinóide através de seus receptores, resultando na modulação de neurotransmissores, em destaque, o glutamato, que atua no sistema nervoso central e desempenha funções como aprendizagem, memória, dor e neurotoxicidade (SANTOS, 2016). Alguns estudos apontam que o aumento na concentração do glutamato e da sensibilidade de seus receptores causam excitotoxicidade e resulta em morte celular relacionada com doenças cerebrais, incluindo o DA (CHAVES; TALES, 2008).

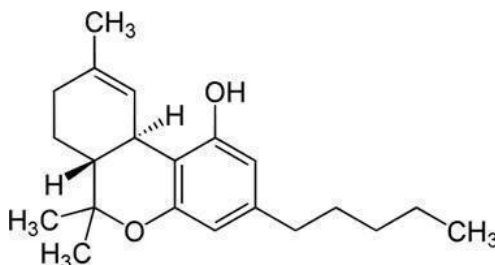
A neurodegeneração é o denominador comum relacionado à DA e vários tipos de demência. Diante disso, os efeitos neuroprotetores dos canabinóides podem representar uma

importante ferramenta terapêutica na redução da progressão da doença, uma vez que a *Cannabis* tem sido utilizada há séculos, especialmente na medicina oriental, para o tratamento de diversas queixas comuns em idosos como dor, depressão, distúrbios do sono e perda do apetite. Grande parte da evidência científica sobre as propriedades terapêuticas dos canabinoides foi obtida a partir de estudos experimentais, envolvendo modelos celulares e animais que mimetizam as alterações observadas na DA (NOCETTI; RIBEIRO, 2020).

Os camundongos TG4-42, com DA induzido são um exemplo destes modelos animais para estudos da doença, apresentando uma alta síntese de placas B-amiloide. A partir deste modelo foi realizado um estudo com estes animais, onde foram administradas doses sucessivas de THC de 100 mg/kg por seis semanas. O resultado foi uma melhora significativa na cognição e na memória de curto e longo prazo dos camundongos, diferente dos ratos que foram aplicados com placebo, assim, sugerindo a eficácia no tratamento do Alzheimer, apresentando também atividades neuroprotetoras por ser antioxidante (LEMOS, 2017).

Segundo Ribeiro (2014), isso ocorre porque o THC é agonista do receptor CB1 na proteína G Inibitória (Gi), o que leva à inibição da liberação de glutamato, desse modo, concluindo que a atividade destes receptores reduz a excitotoxicidade, que é uma das causas das lesões neurais na DA. O THC, ou Δ -9-tetra-hidrocanabidiol (Figura 3) foi o primeiro canabinóide descoberto em 1964 e inúmeros estudos comprovaram que essa substância psicoativa pode ser aplicada medicinalmente em casos de dores neuropáticas, enjoo e vômito como consequência da quimioterapia, espasmos musculares, depressão, ansiedade (THOMPSON, 2015).

Figura 3 – Estrutura química do Δ -9-tetra-hidrocanabidiol



Fonte: Adaptado de THOMPSON, 2015

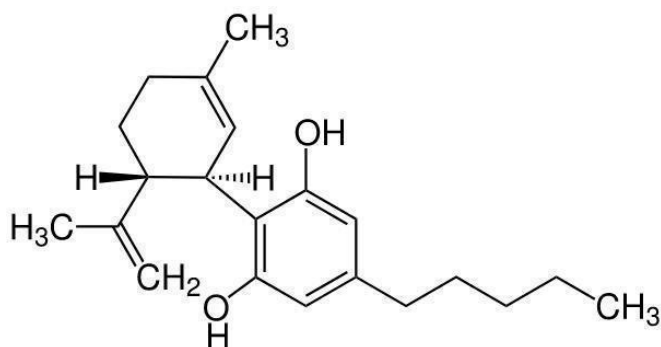
Além dos modelos experimentais, segundo Nocetti (2019), existem estudos clínicos e relatos de caso realizados com análogos do THC (canabinoides sintéticos), sendo que um destes casos demonstrou efeito positivo sobre a melhora da agitação e da agressividade em paciente em estágio avançado de DA e refratário após seis semanas de tratamento com

antipsicóticos e ansiolíticos. E ainda outros pacientes com DA que antes não apresentavam interesse em se alimentar apresentaram melhoras comportamentais e ganho de peso. Cita ainda que outro estudo, após tratamento de pacientes com demência destacando redução da agitação noturna e de distúrbios do comportamento, sem a presença de efeitos colaterais.

Ainda sobre o THC, foi realizada uma pesquisa que estudou sua tolerância e segurança em idosos saudáveis, submetidos a doses de THC em tabletes, com dosagem variando entre 3 a 6,5 mg. Foi avaliado pelo autor a farmacocinética e segurança da droga por análise laboratorial, tanto hematológica, quanto química, e uso de escalas de performance visual e cognitiva Visual Analog Scales e Test for Attentional Performance. Essa pesquisa demonstrou segurança e tolerância ao uso da substância de THC, de modo que os efeitos adversos como sonolência e boca seca só foram observados com maior frequência em pacientes que usaram a maior dose, de 6,5mg (ALMEIDA et al., 2019)

Quanto ao CBD, Campos (2012) em seu estudo descreve os mecanismos de amplo espectro envolvidos em seu potencial terapêutico, atribuindo ao CBD a habilidade de criar novos neurônios, propriedade que os fármacos atuais não possuem, além de efeito protetor do estresse nitrosativo sobre as células neurais, relacionado ao envelhecimento e redução do tamanho e o número de telômeros, descrito como uma das causas da DA. O CBD (figura 4) não conta com efeitos psicoativos, embora também possua grande potencial clínico, comprovados por estudos que relatam a diversidade de efeitos farmacológicos encontrados nesta molécula (SCUDERI et. al., 2009).

Figura 4 – Estrutura química do Canabidiol



Fonte: Adaptado de SCUDERI et. al., 2009.

Além dos canabinóides conhecidos como CBD e THC, a *Cannabis sativa* L. possui ainda diversas substâncias ativas presentes na planta. Podemos citar um exemplo que une todas essas substâncias, conhecido como efeito comitiva entourage. Esse efeito é a união de

todas as substâncias presentes na planta que estimula ainda mais a atividade dos canabinóides quando a planta está composta de todos os elementos presentes nela (PRADO, 2020).

Nocetti (2019) conclui com base nas informações obtidas em seu estudo de atualização da literatura sobre o sistema endocanabinóide (SEC) e o potencial terapêutico dos canabinóides no tratamento da DA, que a modulação do SEC, por meio do uso diário de pequenas doses de canabinóides promove redução da neuroinflamação, do acúmulo de proteína beta - amiloide e da hiperfosforilação da proteína tau, portanto com efeitos neuroprotetores e neurogênico, podendo atenuar os sintomas neuropsiquiátricos e melhorar a memória, o comportamento e o aprendizado dos pacientes acometidos por esta doença.

3 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os medicamentos convencionais utilizados atualmente para o tratamento da Doença de Alzheimer atuando apenas de forma sintomática, com benefícios limitados na função cognitiva, além de estarem relacionados a vários efeitos adversos que acarretam em outras doenças, evidenciando a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de novas opções de tratamento para esta doença crônico-degenerativa, cuja incidência aumenta proporcionalmente ao envelhecimento da população.

De acordo com os estudos apresentados neste estudo foi possível concluir que os canabinóides encontrados na planta *Cannabis sativa* L. possuem possível potencial de aplicabilidade terapêutica em pacientes acometidos pela Doença de Alzheimer, podendo atuar como protetores do sistema nervoso, retardando a neurodegeneração e até mesmo promovendo a criação de novos neurônios, conseqüentemente trazendo melhora da cognição, comportamento e bem-estar emocional, mobilidade e sintomas neuropsiquiátricos decorrentes da doença, sem haver relato de efeitos adversos consideráveis no uso dessas substâncias. Porém ainda são necessárias novas pesquisas clínicas para avaliar os efeitos e a segurança do uso dessas substâncias em doses maiores e a longo prazo.

4 – REFERÊNCIAS

1. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde/ Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 dez. 2017, p.201. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/867171/doi-2017-12-08-portaria-conjunta-n-13-de-28-de-novembro-de-2017-867167. Acesso em: 16 abr 2021.
2. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. d. (2014). Souvenaid® para melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC** –, Brasília, v. 118, p. 7, 2014. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/26/Relat--rio-Souvenaid-CP.pdf>. Acesso em: 15 abr 2021.
3. ALMEIDA CAMARGO FILHO, M. F. et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 55, n. 2, p. 17-32, 2019. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf>. Acesso em: 13 mar 2021.
4. BITENCOURT, E. M., KUERTEN, C. M. X., BUDNY, J. TUON, T. Alzheimer's Disease: physiopathological aspects, quality of life, therapeutic strategies of physiotherapy and biomedicine. Doença de alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de Vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, v. 8, n. 2, p. 20, jul. 2018. Disponível em: <http://periodicos.unesc.net/Inovasaude/article/view/3573>. Acesso: 16 abr 2021.
5. CAMPOS, A. C. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **The Roayl Society Publishing**, v.367, p.3364–3378. 2012. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2011.0389>. Acesso em: 16 abr 2021.
6. CHAVES, M. B.; FERREIRA, T. A. A. Terapia medicamentosa da doença de Alzheimer. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, n. 1, 2008. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/4608/3931> . Acesso em: 15 abr 2021.
7. COSTA, R. D. F. et al. Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3827-3838, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2015.v20n12/3827-3838/pt/>. Acesso: 08 fev 2021.
8. DELANOGARE et al. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. **Vittalle – Revista de Ciências da Saúde** v. 31, n. 1 (2019) 84-106, 2019. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/download/8395/5947/26826>. Acesso em: 16 abr 2021.

9. GONTIJO, E. C et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**. Ceres, v. 5, n. 1, mai. 2016. Disponível em: <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/refacer/article/view/3360/2360>. Acesso em: 21 mar 2021.
10. KUMAR, R. N.; CHAMBERS, W. A.; PERTWEE, R. G. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. Ações farmacológicas e usos terapêuticos da cannabis e canabinóides. **Anaesthesia**, v. 56, n. 11, p. 1059-1068, 2001. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422006000200024&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 16 abr 2021.
11. LEMOS, L.; BARCELAR, T. S.; FIALHO, M. . O uso de canabinóides como alternativa para o tratamento do Alzheimer. **Researchgate.net**. P. 4, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Lucas_Lemos_De_Oliveira/publication/323520622_The_use_of_cannabinoids_as_an_alternative_for_the_treatment_of_Alzheimer's_disease/links/5a994a2ea6fdcceff0e4fee/The-use-of-cannabinoids-as-an-alternative-for-the-treatment-of-Alzheimers-disease. Acesso em: 10 abr 2021.
12. NOCETTI, C. T., RIBEIRO, T. G. L. Uso de canabinoides como adjuvante no tratamento da Doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR** (ISSN online: 2317-4404). v 32, n. 3, p.104-111, nov. 2020. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>. Acesso em: 16 abr 2021.
13. PEREIRA, R. G. M. . Impacto da anosognosia relacionada a demência de Alzheimer na qualidade de vida de cuidadores. 2014. 74 f. **Dissertação** (Pós-graduação, Cognição e Neurociência do Comportamento) – Universidade de Brasília, Brasília – DF; disponível em: http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/15880/1/2014_RicardoMendesGomesPer%20eira.pdf. Acesso em: 10 mar 2021.
14. PIOMELLI, D.; RUSSO, E. B. The *Cannabis sativa* versus *Cannabis indica* debate: an interview with Ethan Russo, MD. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 1, n. 1, p. 44-46, 2016. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/can.2015.29003.ebr>. Acesso em: 7 mar 2021.
15. PRADO, M. **Teoria e cultura**: Dimensões legais e sociais sobre drogas, seus usos e suas políticas no Brasil e em Portugal. v. 15, n. 2, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/TeoriaeCultura/article/view/32744>. Acesso em: 13 abr 2021.
16. PRINCE, M. R. A., GUERCHET, D. M., ALI, M. G.-C., WU, D. Y.-T., & PRINA, D. M. World Alzheimer Report the Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. **Alzheimer's Disease International (ADI)**. 22, Ago. 2015:2019 Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019>. Acesso em: 16 abr 2021.
17. RAMOS, L. A. I. A.; LIRA, A. V. A. A.; FRANCO, C. I. F. Alterações neuropsiquiátricas em portadores da doença de alzheimer e sua relação com disfunções no sistema dopaminérgico: uma revisão bibliográfica. **Anais CONBRACIS**, 2017, Campina Grande.

Disponível em:

http://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2017/TRABALHO_EV071_MD1_SAI_ID554_02052017145142.pdf. Acesso em: 16 abr 2021.

18. RASMUSSEN, B. O que mudou nos países que decidiram regulamentar a maconha medicinal. **Hypeness**. jul. 2015. Disponível em: <http://www.hypeness.com.br/2015/07/quais-foram-os-impactos-do-uso-medicinal-da-maconha-nos-paises-que-o-legalizaram>. Acesso em: 16 abr 2021.

19. RIBEIRO, J. A. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. 40 f. Dissertação de Mestrado - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, p. 39-40, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4828>. Acesso em: 6 abr 2021.

20. SANTOS, M. Â. C. dos. **Fitoterapia da doença de Alzheimer**. 2016. 77 f. Dissertação de Mestrado – Universidade de Algarve, Faro, Portugal, p. 77, 2016. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/9870/>. Acesso em: 14/03/2021.

21. SCUDERI, C. et al. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 23, n. 5, p. 597-602, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.2625/>. Acesso em: 21/03/2021.

22. SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F.. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev. Psiquiatr. RS**. Sul, v. 30, n. 1, supl. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082008000200002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 15/04/2021.

23. THOMPSON, A. E. Medical Marijuana. **Jama**, v. 313, n. 24, p. 2508-2508, 2015. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2338256/>. Acesso em: 26/03/2021.

24. ZANARDO, P. B.; SPEXOTO, M. C. B.; COUTINHO, V. F. Benefícios do ômega-3 (Ω -3) na doença de Alzheimer. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, v. 3, n. 1, jul. 2014. Disponível em: <http://periodicos.unesc.net/Inovasaude/article/view/1537>. Acesso: 25/02/2021.