

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NA DOENÇA DE ALZHEIMER

THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABIDIOL IN ALZHEIMER'S DISEASE

Chasnini Cardoso dos Santos

Graduanda em Farmácia, Faculdade Alfa Unipac de Teófilo Otoni-MG, Brasil.

E-mail: chasninisantos123567@gmail.com

Juliana Barbosa Salomão

Graduanda em Farmácia, Faculdade Alfa Unipac de Teófilo Otoni-MG, Brasil.

E-mail: julianabsalomao3@gmail.com

Pedro Eunápio Rodrigues da Silva

Graduando em Farmácia, Faculdade Alfa Unipac de Teófilo Otoni-MG, Brasil.

E-mail: pedroeunapio@gmail.com

Sara Cristina Hott

Doutora em Ciências Biológicas – Farmacologia;

Farmacêutica; Docente da Faculdade Alfa Unipac de Teófilo Otoni-MG, Brasil.

E-mail: scrishott@yahoo.com.br

Resumo

A Cannabis sativa popularmente conhecida por “maconha”, é uma erva utilizada há séculos na medicina milenar devido aos seus efeitos analgésicos, tranquilizantes e sedativos e, em contrapartida, também é utilizada para fins recreativos devido ao seu efeito psicoativo. Cerca de 60 canabinóides são encontrados em sua estrutura molecular, onde os de maior destaque são o tetrahidrocanabidiol e o Canabidiol (CBD) devido as finalidades terapêuticas a eles atribuídas. A doença de Alzheimer (DA) é uma demência neurodegenerativa e progressiva que acomete importantes funções cerebrais, causando principalmente a perda de memória; isso ocorre devido ao acúmulo da proteína β -amiloide e da proteína tau nos microtúbulos que ligam o axônio do neurônio ao dendrito. O uso do CBD como terapia farmacológica na DA vem sendo estudado e está se tornando uma alternativa promissora. Pacientes tratados com CBD apresentam melhora cognitiva e comportamental, garantindo uma melhor qualidade de vida ao paciente, ao contrário dos medicamentos disponíveis que não retardam a progressão da doença, apenas aliviam os sintomas, além de causarem uma quantidade considerável de reações adversas.

Palavras-chave: Tratamento; canabidiol; Alzheimer; cannabis; medicamento.

Abstract

Cannabis sativa, popularly known as “marijuana,” is an herb used for centuries in ancient medicine due to its analgesic, tranquilizing and sedative effects and, on the other hand, it is also used for recreational purposes due to its psychoactive effect. Around sixty cannabinoids are found in its molecular structure, the most prominent of which are tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) due to the therapeutic purposes attributed to them. Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative and progressive dementia that affects important brain functions, causing memory loss; this occurs due to the accumulation of β -amyloid protein and tau protein in the microtubules that connect the neuron axon to the dendrite. The use of CBD as a pharmacological therapy in AD has been studied and is becoming a promising alternative. Patients treated with CBD show cognitive and behavioral improvement, ensuring a better quality of life for the patient, unlike available medications that do not delay the progression of the disease, only alleviate the symptoms, in addition to causing a considerable number of adverse reactions.

Keywords: Treatment; cannabidiol; Alzheimer; cannabis; medicine.

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença incapacitante que provoca danos irreversíveis na memória e outras funções cognitivas que limitam de forma considerável a pessoa acometida em suas atividades diárias, trazendo alterações comportamentais e psicológicas (FALCO *et al.*, 2016). Uma das principais formas de tratamento da DA é a farmacológica. Porém, as drogas aprovadas para a doença atualmente são sintomáticas, sem evidências claras de que possam alterar o curso de progressão da doença (PAIS, 2020). Os principais fármacos aprovados para a DA são os inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) e a memantina, um antagonista não-competitivo do receptor N- metil-D-aspartato (NMDA), que atuam nos transtornos cognitivos e sintomas comportamentais e psicológicos da demência (FORGERINI; MASTROIANNI, 2020). Devido ao comprometimento emocional de pacientes acometidos pela DA, o tratamento farmacológico tem como objetivo, propiciar a menor quantidade possível de efeitos adversos. Estes efeitos são responsáveis em grande parte pelo abandono dos pacientes ao tratamento, tais como: náuseas, diarreia, perda de apetite e vômitos (LOCANTO, 2015).

No que se diz respeito a sintomatologia da DA, são apontadas três fases: a inicial onde ocorrerá a perda de memória recente entre outras características, a fase intermediária onde ocorrerá a dificuldade motora de raciocínio e linguagem, que acontece geralmente de dois a dez anos após o início da doença e por fim o estágio terminal, no qual é possível notar a alta rigidez muscular, podendo levar o enfermo há um estado vegetativo (SANTOS, 2016). A DA já afetou mais de 50 milhões de

pessoas, e espera-se que este número ultrapasse cerca de 150 milhões de indivíduos nos próximos 40 anos. O avanço da doença é lento, porém há algumas características perceptíveis antes do surgimento dos sintomas como os prejuízos na memória e nas funções cognitivas (BITTES, 2021).

A planta Cannabis Sativa, conhecida como “maconha”, é utilizada ao longo da história para fins recreativos, por causa do seu efeito psicoativo e terapêutico. Seu uso terapêutico na DA tem eficácia como um agente neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante, diminuindo o efeito progressivo da doença (BITTES *et al.*, 2021).

O Canabidiol (CBD), extraído da planta Cannabis sativa, pode trazer benefícios para pacientes acometidos pela DA (GURGEL, 2019). Pesquisas demonstram que o CBD presente no medicamento, a partir do extrato do óleo de cânhamo, rico em CBD, pode atuar diminuindo o impacto que a inflamação causa, agindo como um anti-inflamatório, na formação de espécies reativas de oxigênio, atuando como um antioxidante e reduzindo o declínio das células neuronais, atuando como um agente neuroprotetor. A utilização do CBD para o tratamento da DA apresenta-se como uma alternativa promissora, que deve ser alvo de vários estudos e acompanhamento, a fim de estabelecer a real eficiência deste composto para tratar pacientes com DA (FALCO *et al.*, 2016).

1.1 Objetivos Gerais

Este trabalho tem como objetivo compreender as novas perspectivas do uso do canabidiol na doença de Alzheimer e analisar o seu potencial terapêutico.

1.2 Metodologia

Foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos, monografias e teses em bancos de dados para selecionar estudos que tratavam de assuntos relacionados ao CBD e à DA. A busca dos artigos foi realizada entre os meses de julho de 2023 a janeiro de 2024 em bancos de dados, como: Scielo, Medline e Pubmed. Tais bases de dados foram selecionadas por possuírem um vasto acervo de trabalhos científicos publicados sobre a área de ciências da saúde. Desta forma, foram utilizados os descritores de saúde conforme: “Alzheimer”, “Canabidiol” e “Alternativa terapêutica”, e seus respectivos termos em inglês: “Alzheimer”, “Cannabidiol” and “Therapeutic

alternative". Como critérios de inclusão foram definidos: trabalhos científicos que abordassem sobre a DA, e o uso de CBD como intervenção terapêutica, publicados em português ou inglês, possuindo texto completo, disponível, gratuito e ter sido publicado entre 2005 e 2023. Foram excluídos artigos que não contemplavam os critérios de inclusão. Após leitura e avaliação inicial dos títulos e dos resumos foram selecionados 38 artigos.

2. Revisão da Literatura

2.1 Conceitos Básicos da Doença de Alzheimer

A DA foi descoberta por Alois Alzheimer em 1906, um psiquiatra pertencente ao Conselho de Medicina de Würzburg. O Alzheimer é uma doença devastadora que está relacionada com o declínio cognitivo e funcional, que está principalmente associado com o envelhecimento, no entanto, também há a doença de Alzheimer de início precoce (DAIP), que apresenta um curso clínico inicial atípico, com um aspecto clínico muito mais agressivo. Afeta mais áreas de função executiva, função visual-espacial e de habilidades motoras e há menor comprometimento da memória. Mostra uma maior densidade de placas amiloides e um padrão de distribuição mais difuso do que na doença de Alzheimer de início tardio (DAIT). A DAIP representa um total de 10% entre todos os pacientes portadores da DA (CACACE; SLEEGERS; BROECKHOVEN, 2016).

A DA tem início quando ocorre acúmulo da proteína β -amiloide ($A\beta$), e da proteína Tau nos microtúbulos que ligam o axônio do neurônio ao dendrito. Assim, pacientes com Alzheimer apresentam placas extracelulares β -amiloide, emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFT), neuroinflamação e neurodegeneração irreversível, que é diagnosticada a princípio pelo comprometimento da memória (ALALI *et al.*, 2021). Essas placas e emaranhados neurofibrilares se instalam no sistema nervoso central e começam a desenvolver atividades fisiológicas de forma inapropriada. Os desenvolvimentos destas proteínas são tóxicos aos neurônios e entre os espaços que existem entre eles. Consequentemente pela decorrência da toxicidade, irá ocorrer a perda progressiva de neurônios em algumas regiões do sistema nervoso central. Então as características neuropatológicas da DA são o aumento das placas extracelulares

contendo A β , também conhecidas como placas senis (SPs) e NFTs (BARBOSA *et al.*, 2020; ALALI *et al.*, 2021).

É de grande importância evidenciar que a DA não se apresenta do mesmo modo para todas as pessoas. Existem fatores de riscos que influenciam na forma como o Alzheimer se manifesta, como a genética. A DAIP tem uma hereditariedade que varia de 92 a 100%. De 35 a 60% dos pacientes com DAIP têm pelo menos 1 familiar de primeiro grau afetado. A maioria das variantes genéticas associadas com a DAIP têm transmissão autossômica dominante. Mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 levam à clivagem anormal e/ou agregação da proteína precursora amilóide, resultando na forma mais típica de amnésia, entretanto, os pacientes podem demonstrar outras características distintas como mioclonia precoce, paraparesia espástica, convulsões, efeito pseudobulbar, angiopatia amilóide mais extensa e morfologia e distribuição atípicas das placas amilóides. Embora existam diversos tipos de manifestações e causas, o progresso do Alzheimer tem um padrão que é determinado em três fases: inicial, intermediária e grave (OLIVEIRA, 2021).

Durante a fase inicial ocorrerá lapsos de memória, mudanças de comportamento, dificuldade de direção, mudança de humor, relutância em fixar novas informações, déficits leves de memória, aprendizado, comunicação e orientação espacial. Na fase intermediária haverá a perda da memória, modificações no humor, dependência física em algumas atividades comuns do dia a dia, confusão mental e esquecimento do vocabulário, os déficits de atenção começam a prejudicar a vida cotidiana, com dificuldades de se alimentar, se vestir e além do descontrole emocional. No estágio mais moderado da doença o paciente se torna um dependente físico total, com comprometimento da fala e do andar, aparecem infecções, e há dificuldade de reconhecer as pessoas, inclusive a si mesmo (OLIVEIRA, 2021). Há também comprometimento da capacidade cognitiva, com agravos e prejuízos na fala e reconhecimento facial, e por consequência o paciente se torna dependente de cuidados 24 horas por dia (WATT; KARL, 2017).

O fator de risco mais comum da DA é a idade avançada, embora esta não seja uma definição fixa. Além disso, doenças cardiovasculares, estilo de vida pouco saudável e o sexo feminino, estão associados a um risco potencial de demência. Intervenções em alguns fatores de risco são consideradas de grande relevância, mesmo que a maior parte da carga de demência não possa ser evitada (SCHELTENS *et al.*, 2021). Até o momento não há um tratamento curativo para o

Alzheimer, no entanto, no Brasil o Sistema Único de Saúde (SUS), oferece centros de tratamento de doenças neurodegenerativas, onde são oferecidos tratamentos paliativos, com o uso de medicações com a finalidade de atrasar a evolução dos sintomas da DA (BARBOSA *et al.*, 2020).

2.2 Tratamento Farmacológico

Os neurônios se comunicam através da liberação de substâncias químicas, chamadas neurotransmissores. A acetilcolina é um neurotransmissor que garante o bom funcionamento do sistema nervoso e está associado a alguns processos cognitivos, como a memória, que é um fator determinante na DA. Atualmente, os IChE são as principais drogas utilizadas para o tratamento específico da DA, cujo uso baseia-se no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença, visando o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase. Os IChE têm como resultado concentrações mais elevadas de acetilcolina, conduzindo a um acréscimo da comunicação entre as células nervosas, o que por sua vez pode, temporariamente, melhorar ou estabilizar os sintomas da demência (FORLENZA, 2005). Os IChE apresentam efeitos adversos gastrintestinais, e incluem náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia e dor abdominal. Apresentam também efeitos cardiovasculares, como: oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia e bradicardia, que geralmente é insignificante, mas pode instabilizar pacientes com defeitos de condução prévios, o que justifica a realização de um eletrocardiograma antes do início do uso de um IChE; e outros sintomas gerais, por exemplo, tonteados, cefaleia, agitação, insônia, câimbras e sudorese (LIMA, 2008). Os potenciais efeitos secundários destes fármacos são mais comuns quando alguém os toma pela primeira vez e na maioria das vezes diminuem com o tempo (SALUSTIANO; BORTOLO, 2022).

Alguns fármacos disponíveis atualmente no mercado farmacêutico usados no tratamento da DA são a memantina, donepezila, rivastigmina e galantamina. Indicado para o tratamento da DA moderada a grave, o cloridrato de memantina é o fármaco mais utilizado atualmente, é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA de afinidade moderada e dependente de voltagem; modula os efeitos dos níveis tônicos patologicamente elevados do glutamato que poderão levar à disfunção

neuronal. A utilização concomitante de antagonistas do receptor NMDA deve ser evitada (amantadina, quetamina etc.), pois estas substâncias atuam no mesmo sistema que a memantina e, por isso, as reações adversas (principalmente as relacionadas ao SNC) poderão se tornar mais frequentes e acentuadas. Os efeitos colaterais mais comumente relatados em pacientes recebendo memantina foram diarreia, vertigens, cefaléia, insônia, inquietação, excitação e cansaço (JARVIS; FIGGITT, 2003).

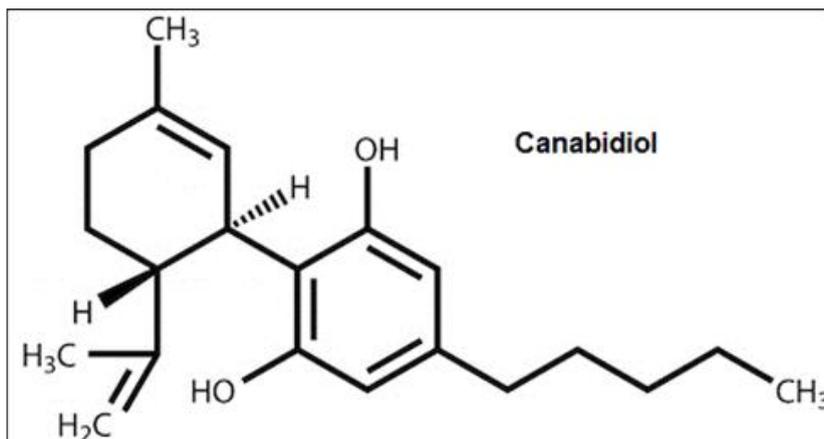
A utilização de IChE é apenas uma das abordagens farmacológicas possíveis para o tratamento dos sintomas da DA. Atualmente, não há tratamentos que interrompam ou retardem a progressão dessa doença, existem apenas algumas terapias farmacológicas que fornecem um alívio sintomático, entretanto, esses fármacos acabam tendo uma quantidade considerável de reações adversas, não melhorando a qualidade de vida do paciente e, conseqüentemente, levando ao abandono do tratamento. (FORLENZA, 2005)

Além dos fármacos comumente empregados na terapia, estudos têm demonstrado o grande potencial terapêutico do composto CBD, atuando na recuperação da memória, melhora na cognição e comportamento, agindo como protetor do sistema nervoso e limitando o processo neurodegenerativo verificado na DA (FALCO *et al.*, 2016).

2.3 Canabidiol

A planta herbácea *Cannabis sativa* é conhecida e utilizada há milhares de anos para fins recreativos, religiosos e medicinais. O registro mais antigo do uso desta planta como medicamento é encontrado na farmacopeia mais antiga do mundo, a *Pen-ts Chin* (China, 2737 aC). Esta planta contém muitos metabólitos secundários, incluindo terpenóides, flavonóides, alcalóides, lignanas e ácidos graxos. Atualmente, são 489 seus compostos naturais identificados. Apresenta na literatura as mais importantes propriedades terapêuticas o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o CBD (ARELLANO *et al.*, 2023).

Figura 1- Molécula estrutural do CBD



Fonte: TAMBE, 2023

O CBD é uma molécula de terpeno fenol com 21 átomos de carbono, fórmula $C_{21}H_{30}O_2$ e peso molecular de 314,464 g/mol. Quimicamente, CBD é 2-(1R-3-metil-6R-[1-metiletenil]-2-ciclohexen-1-il)-5-pentil-1,3-benzenodiol e foi descrito em 1963 (TAMBE, 2023).

O THC foi descoberto em 1964 pelo cientista Israel Raphael Mechoulam, sendo conhecido como o principal composto psicoativo responsável pelos efeitos comportamentais induzidos pelo consumo de preparações de *C. sativa*, como maconha ou haxixe. Foi demonstrado que THC compartilha efeitos comportamentais como os de outras drogas de abuso em modelos animais de reforço de drogas. O estudo desta molécula levou à descoberta de um importante sistema neuromodulador amplamente distribuído por todo o cérebro e corpo, identificado como sistema endocanabinóide (ARELLANO *et al.*, 2023). O THC é o principal constituinte psicotrópico da *C. sativa* e um agonista parcial dos receptores canabinóides do tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Os seus efeitos parecem ser influenciados pela expressão e pela eficiência de sinalização dos receptores endocanabinóides CB1 e CB2 (VIANA *et al.*, 2022). O sistema endocanabinóide (SEC) é constituído pelos receptores CB1 e CB2, pelos endocanabinóides anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) entre outros. O SEC do sistema nervoso central desempenha várias funções reguladoras, incluindo cognição, controle do apetite e analgesia (COSTA, 2017). Os receptores canabinóides pertencem à superfamília dos receptores de membrana ligados a proteína G (GPCR). A ativação desses receptores, tipicamente, inibe a adenilato-ciclase com consequente fechamento dos canais de cálcio, abertura dos canais de potássio e estimulação de proteínas quinases. O CB1 é o mais abundante receptor GPCR no cérebro, expresso predominantemente nos neurônios pré-sinápticos, mas também

se encontra presente no sistema nervoso periférico. Já os receptores CB2 estão presentes nas células do sistema imunológico. Há evidências farmacológicas e fisiológicas sugerindo a existência de outros subtipos de receptores, ainda não clonados (MATOS *et al.*, 2006). A ativação desses receptores pelo CBD promove a supressão da excitabilidade neuronal e inibição da liberação de vários neurotransmissores, podendo se ligar, bloquear ou moldar a atividade destes receptores, produzindo assim os efeitos terapêuticos desejados (CARVALHO *et al.*, 2017).

O CBD foi descoberto alguns anos depois do THC, que curiosamente atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2, o que oferece vantagem não somente por não lhe conferir os efeitos adversos cognitivo-comportamentais do THC sobre o CB1, mas por poder atenuá-los quando essas substâncias são usadas em preparações que as combinam. Há evidências de que o CBD atua em diversos outros receptores. Suas ações antieméticas, ansiolítica e analgésica, pelo menos em parte, podem ser mediadas por ligação a receptores serotoninérgicos, sobretudo o 5HT1A. Essa mesma via estaria envolvida na redução de excitotoxicidade, estresse oxidativo e ativação pró inflamatória, inclusive microglial e linfocitária. Além da ação em receptores 5HT1, postula-se que haja atividade do CBD em receptores gabaérgicos e canais iônicos (ALMEIDA *et al.*, 2023).

O CBD possui baixa afinidade pelos receptores CB1, responsáveis pelo aprendizado, controle motor e cognição; e receptores CB2 ligados à modulação da dor e processos anti-inflamatórios (ARAUJO *et al.*, 2023).

Tem sido observado muitos efeitos benéficos no uso de medicamentos à base de Cannabis, sendo usados principalmente no tratamento de dores crônicas, como dor neuropática, fibromialgia, nas dores em casos oncológicos, enxaqueca, dentre outras. Seu uso como tratamento coadjuvante e alternativo em doenças psiquiátricas também vem sendo bastante efetivo, em casos de ansiedade e depressão; além da sua utilização para tratamento da DA, o CBD também tem sido utilizado em outras doenças como, Parkinson e epilepsia (BEZERRA *et al.*, 2020). Os efeitos adversos relatados em humanos até agora podem variar em gravidade e incluem: sonolência, fadiga, doenças gastrointestinais, como diarreia, vômito e alterações no apetite/peso, entre outros (ARELLANO *et al.*, 2023).

2.4 O Uso do Canabidiol na Doença de Alzheimer

O CBD é uma substância da planta *Cannabis sativa*, não tem efeito psicotrópico e sua molécula atravessa livremente a barreira hematoencefálica, que é uma estrutura especial que envolve os vasos sanguíneos do sistema nervoso central e tem uma função metabólica importante, protegendo-o de substâncias potencialmente tóxicas (PITANGA *et al.*, 2018). O uso deste composto é feito através do medicamento, o óleo de cânhamo, rico em canabidiol, aprovado para comercialização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA) em novembro 2016. Tal fato constituiu um avanço no tratamento de várias doenças com melhora do quadro clínico dos pacientes mediante o uso de tal composto (RIBEIRO *et al.*, 2021).

O potencial terapêutico *in vivo* do CBD na DA não foi amplamente documentado, no entanto, existem vários estudos que relataram o efeito do CBD em modelos farmacológicos da DA (por exemplo, inoculação com A β fibrilar). Estes estudos descreveram os efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores do CBD (WATT; KARL, 2017). Em estudo realizado em camundongos de três meses de idade foram injetados intraventricularmente 2,5 μ g de A β fibrilar. Eles foram então tratados com 20 mg/kg de CBD usando injeções *ip* diárias durante 1 semana e depois 3 vezes/semana durante as 2 semanas seguintes. O tratamento com CBD foi capaz de reverter os déficits cognitivos dos camundongos tratados com A β (MORENO *et al.*, 2011). Estudos *in vitro* realizado em 2015 apresentaram evidências que extratos de cannabis podem ter benefícios no tratamento de demência. A realização de tratamento crônico em camundongos machos com 6 meses com uma combinação entre CBD e THC (64,8% CBD, 2,3% THC), rica em THC (67,1% THC, 0,3% CBD) ou 1:1 CBD:THC (todos 0,75 mg/kg para cada canabinóide) reverteu os déficits de memória no reconhecimento de objetos de camundongos transgênicos com DA (ASO *et al.*, 2015).

Pesquisas em camundongos, previamente induzidos à DA, submetidos ao tratamento com CBD, demonstraram a redução de perda cognitiva e demência (PITANGA *et al.*, 2018). Em outro estudo realizado em 2018 o CBD pode ter atuação na proteção da plasticidade sináptica em modelo *in vitro* da DA. Nesse estudo foram utilizadas fatias de hipocampo de camundongos C57BL/6j e peptídeos β -amiloide oligomérico na presença ou ausência de tratamento com CBD. A aplicação de CBD em fatias de hipocampo melhorou a transmissão sináptica basal, sugerindo um

aumento na liberação de neurotransmissores, via liberação de Ca²⁺ dos estoques intracelulares e das mitocôndrias, demonstrando que o pré-tratamento com CBD pode recuperar a transmissão sináptica atenuada pela A β (HUGHETS, 2018).

Não foram encontrados estudos que mostrem malefícios advindos do uso do CBD para a DA. Os achados dos estudos mostram que compostos provenientes da Cannabis são sim possíveis novos fármacos no combate ao Alzheimer, melhorando sintomas cognitivos, funcionais e comportamentais da doença (VANIN, 2023). Apesar disto, a grande maioria dos pesquisadores concordam que é necessário a realização de mais pesquisas com a finalidade de compreender os possíveis efeitos desejados e adversos nos pacientes, principalmente a longo prazo (GARCIA; BARBOSA, 2023; VANIN, 2023).

2.5 Regulamentação do Uso do Canabidiol no Brasil

A Resolução CFM nº 2.324/22, autoriza o uso do CBD para o tratamento da epilepsia em crianças e adolescentes, entretanto, a diretriz manteve vedada a prescrição da Cannabis in natura para uso medicinal, bem como quaisquer outros derivados que não o CBD. Segundo a norma, o grau de pureza da substância e sua forma de apresentação devem seguir as determinações da ANVISA. Os medicamentos anticonvulsivantes (ASMs) são a base para o tratamento de distúrbios convulsivos. No entanto, cerca de um terço das pessoas com epilepsia permanecem refratários às ASMs atuais (TALWAR *et al.*, 2023). Em 2018, o FDA aprovou o uso de Epidiolex rico em CBD para duas formas graves de epilepsia em crianças (síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet). O CBD tem se mostrado eficaz na redução da frequência e severidade das convulsões (ABU-SAWWA; STEHLING, 2020). O uso do componente não psicoativo, CBD, permite que os pacientes tenham poucos efeitos colaterais psicoativos, ao mesmo tempo que ainda têm o benefício da redução na frequência das crises (ABU-SAWWA; STEHLING, 2020). Atualmente, existem 19 produtos à base de Cannabis aprovados pela ANVISA. A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 327/2019, publicada pela Anvisa, determina que a dispensação dos produtos à base de Cannabis nas farmácias deve ser feita, exclusivamente, pelo farmacêutico. Apresentando notificação de Receita específica (tipo B), emitida exclusivamente por profissional médico, seguindo as demais determinações da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 e suas atualizações (BRASIL, 1998).

2.6 Distribuição do Canabidiol no Sistema Único de Saúde (SUS)

A inclusão da distribuição de produtos à base de Cannabis, incluindo o CBD, no SUS para o tratamento da DA ou qualquer outra condição médica, envolve uma série de considerações e desafios. No entanto, esse desafio ainda não foi concluído. Na atualidade o único meio de conseguir o CBD pelo SUS é judicialmente. Através de decisão liminar tanto o estado quanto o município devem garantir a disponibilidade ao usuário. A partir do registro sanitário na Anvisa em 03 de dezembro de 2019 o CBD está liberado para a produção e consumo e, portanto, prescrito pelo médico, o SUS deve visar a garantia do cidadão no direito à saúde, no entanto, a saúde pública tem muita dificuldade em garantir aos indivíduos acesso aos medicamentos prescritos pelos médicos (BRASIL, 2023).

Há um projeto de lei em andamento pelo Senado Federal do Brasil ainda em discussão. De acordo com o PL 89/2023, o projeto assegura o direito ao medicamento, nacional ou importado, à base de Cannabis para uso medicinal, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o THC, nas unidades de saúde públicas e privadas conveniada ao SUS. Para receber o medicamento ou a substância, o paciente deve estar cadastrado no SUS, não ter condições financeiras de comprá-lo e apresentar pedido médico, acompanhado de laudo com as razões da prescrição (BRASIL, 2023; FERNANDES, 2023).

3. Considerações Finais

É importante salientar que o uso de sistemas de apoio e intervenções comportamentais não farmacológicas pode melhorar a qualidade de vida das pessoas portadoras de demência e de seus cuidadores e familiares. Isso inclui: tratamento de condições médicas coexistentes; coordenação dos cuidados entre profissionais da saúde; participação em atividades, o que pode melhorar o humor; intervenções comportamentais (para ajudar com as mudanças comportamentais comuns, como agressão, insônia e agitação); educação sobre a doença e criação de uma equipe de cuidados para suporte.

No entanto, tratamentos farmacológicos com foco em impedir a morte das células cerebrais associadas a DA são de extrema importância para garantir uma qualidade de vida ao paciente. Assim, à medida que a pesquisa sobre o uso do CBD

continua a evoluir, novas perspectivas e descobertas promissoras apontam para o potencial terapêutico do CBD na gestão da DA. Contudo, são necessárias novas pesquisas com acompanhamento a longo prazo para avaliar com precisão a eficácia e segurança dos pacientes em tratamento com CBD, bem como para avaliar os efeitos e a segurança do uso dessas substâncias em doses maiores e em outras formas farmacêuticas, que contribuem para melhor adesão do paciente ao tratamento. Além disso, a investigação de terapias combinadas, que envolvem o CBD em conjunto com outros compostos terapêuticos, representa um campo bastante amplo de pesquisas a serem aprofundados.

Devido ao alto custo para adquirir medicamentos à base de CBD seria importante a incorporação do mesmo pelo componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS e através de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicadas pelo Ministério da Saúde, estabelecer critérios para a correta utilização dessa substância no Brasil.

Referências

ABU-SAWWA R; STEHLING C. Epidiolex (Cannabidiol) Primer: Frequently Asked Questions for Patients and Caregivers. J Pediatr Pharmacol Ther. Pubmed, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897080/>. Acesso em: 24 de setembro de 2023.

ALALI, S; *et al.* Canabidiol inibe a agregação de Tau in vitro. Pubmed. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM>. Acesso em 21 de outubro de 2023.

ALMEIDA R; *et al.* A ação terapêutica do canabidiol nos receptores canabinoides CB1: um relato de caso. Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria, 2023. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/933-2220-1-PB.pdf>. Acesso em: 21 de janeiro de 2024.

ARAUJO M; *et al.* Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. Scielo, 2023 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/DkrHzwvf9ngstvdd89KMHjk/?lang=pt>. Acesso em 21 de janeiro de 2024.

ARELLANO, J. C; *et al.* Os efeitos polifarmacológicos do canabidiol. PubMed, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37050032/>. Acesso em 24 de setembro de 2023.

ASO, E; *et al.* Medicamentos à base de cannabis reduzem múltiplos processos patológicos em camundongos ABPP/PS1. Pubmed, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25125475/>. Acesso em 29 de agosto de 2023.

BARBOSA, M. G. A; *et al.* O uso do composto canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer. Research, Society and Development. 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/User/Downloads/6073-Article-27743-1-10-20200713%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/6073-Article-27743-1-10-20200713%20(1).pdf). Acesso em 21 de setembro de 2023.

BEZERRA, L. R; *et al.* Medicamento derivado da maconha: Canabidiol e seus efeitos no tratamento de doenças do sistema nervoso. Brazilian Journal of Development, 2020. Disponível

em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/21022>. Acesso em 25 de novembro de 2023.

BITTES YP; *et al.* Uso dos canabinóides no tratamento de pessoas portadoras de Alzheimer. *Revista*, 2021. Disponível em <https://pesquisa.bvsalud.org/portal>. Acesso em 22 de outubro de 2023.

BRASIL. Portaria N 344, de 12 de maio de 1998. Ministério da Saúde. 1998. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/\(31\)PRT_SVS_344_1998_COMP.pdf/0075d46b-4214-4363-a190-0ac168c140a0](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/(31)PRT_SVS_344_1998_COMP.pdf/0075d46b-4214-4363-a190-0ac168c140a0). Acesso em 25 de julho 2023.

BRASIL. Projeto de Lei nº 89, de 2023. Senado Federal .2023. Disponíveis em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/155747>. Acesso em: 18 de novembro de 2023.

CACACE. R; SLEEGERS. K; BROECKHOVEN, C. V. Genética molecular da doença de Alzheimer de início precoce revisitada. *Pubmed*, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.goog/27016693/> g. Acesso em 28 de novembro de 2023.

CARVALHO, C. R; *et al.* Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vittalle. Revista de Ciências da Saúde*, 2017. Disponível em: [file:///C:/Users/User/Downloads/marianaappel,+VITTALLE+2017+6%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/marianaappel,+VITTALLE+2017+6%20(1).pdf). Acesso em 12 de setembro de 2023.

COSTA, R. Análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas. *Repositório Institucional da UFSC*. 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/183416>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

FALCO A, CUKIERMAN DS, HAUSER-DAVIS RA, REY NA. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quim. Nova*, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016. Disponível em <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP/?lang=pt> Acesso em: 19 de setembro de 2023.

FERNANDES, E. Canabidiol pelo sus: saiba como conseguir o CBD na justiça. *Elton Fernandes*, 2023. Disponível em: <https://www.eltonfernandes.com.br/canabidiol-sus>. Acesso em: 18 de novembro de 2023.

FORGERINI, M; MASTROIANNI, P. C. Monitoramento do cumprimento do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Alzheimer. *Scielo*, 2020 disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/yndLJghfWtCqdfhWMLkzp>. Acesso em 24 de outubro de 2023.

FORLENZA, O. V. Tratamento Farmacológico da doença de Alzheimer. *Scielo*, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/RtsYhwfHPBmSvpXgJHzdVWs/#>. Acesso em 22 de outubro de 2023.

GARCIA, J. B. S; BARBOSA, N. J. Efeitos adversos do uso de canabinóides: qual é o paradigma de segurança?. *Scielo*, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/R4TdHZ7fqGyWYvkcHCtcj8rz/?lang=pt#>. Acesso em 22 de novembro de 2023.

GURGEL, H.L.C. *et al.* Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco. *Scielo*, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/9tJ7FDcg56PLDkKhDWsvT8D/abstract/?lang=en> Acesso em 15 de dezembro de 2023.

HUGHES, B. H. Canabidiol reverte déficits na LTP do hipocampo em um modelo de doença de Alzheimer. *Pubmed*, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574668/>. Acesso

em: 24 de setembro de 2023.

JARVIS, B; FIGGITT, D. P. Memantina. Pubmed, 2023 disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/127>. Acesso em 20 de setembro de 2023.

LIMA, D. A. Tratamento Farmacológico da doença de Alzheimer. Revista Hupe, 2008 Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/9284/7190>. Acesso em 22 de novembro de 2023.

LOCANTO, O. L. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer e outras demências. Arch. Med Int, Montevideo, v. 37, n. 2, p. 61-67, jul. 2015. Disponível em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200003. Acesso em: 24 de janeiro de 2024.

MATOS, A. F. G. *et al.* O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. Scielo, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/jyHNCZvJrpCDQDz3VFyQKBM/>. Acesso em: 23 de setembro de 2023.

MORENO, A. M. M. *et al.* O canabidiol e outros canabinóides reduzem a ativação micróglia in vitro e in vivo: relevância para a doença de Alzheimer. Pubmed, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21350020/>. Acesso em: 27 de julho de 2023.

OLIVEIRA, G. M. Uso medicinal de canabinóides no tratamento de Alzheimer. Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT, 2021. Disponível em: https://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Sz4Hu8F09OpVB3t_2021-7-2-16-34-56.pdf. Acesso em 12 de novembro de 2023.

PAIS, M; *et al.* Diagnóstico precoce e tratamento da doença de Alzheimer: novas definições e desafios. Scielo, 2020. Disponível em: https://www.scielo-br.translate.google.com/j/rbp/a/HBvmXvBGzwbvksYBfNjd7Vf/?lang=en&_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc. Acesso em: 24 de setembro de 2023.

PITANGA, T. *et al.* Avanços farmacológicos para o tratamento/retardo da doença de Alzheimer. UCSAL, 2018. Disponível em: <http://8080/jspui/handle/prefix/1188>. Acesso em 28 de novembro de 2023.

RIBEIRO, H; *et al.* Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. Revista de Neuropsiquiatria 2021. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972021000200113#B2. Acesso em: 4 de novembro de 2023.

SALUSTIANO, R. L. C e BORTOLO, S. Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas. Conjecturas, 2022. Disponível em: <https://conjecturas.org/index.php/edicoes/article/view/839> Acesso em: 21 de agosto de 2023.

SANTOS, J. M. S. C. Imunomodulação no tratamento na doença de Alzheimer. Universidade de Coimbra. Estudo Geral, 2016. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/48455/1/M_Joana%20Santos.pdf. Acesso em: 28 de setembro de 2023.

SCHELTS, P; *et al.* Doença de Alzheimer. Pubmed. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3366>. Acesso em 24 de setembro de 2023.

TALWAR, A; *et al.* Eficácia clínica e segurança do canabidiol para indicações de epilepsia refratária pediátrica: uma revisão sistemática e meta análise. Pubmed. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36206805/>. Acesso em: 23 de setembro de 2023.

TAMBE S. M. Potencial neuroprotetor do canabidiol: mecanismos moleculares e implicações clínicas. Pubmed, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36973157/>. Acesso em 21 de novembro de 2023.

VANIN, A. P. Novo estudo aponta benefícios do óleo a base de cannabis para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Universidade Federal da Fronteira do Sul, 2023. Disponível em: <ps://www.ufs.edu.br/campi/erechim/noticias/novo-estudo-aponta-beneficios-do-oleo-a-base-de-cannabis-para-tratamento-de-doencas-neurodegenerativas>. Acesso em 13 de setembro de 2023.

VIANA, M. B; *et al.* Cannabis sativa e canabidiol: Uma estratégia terapêutica para o tratamento de doenças Neurodegenerativas? *Med Cannabis Cannabinoids*, v. 14, n. 5(1), p. 207-219, 2022. doi: 10.1159/000527335. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36467781/>. Acesso em: 20 de setembro de 2023.

WATT, G e KARL, T. Evidências in vivo das propriedades terapêuticas do canabidiol (CBD) para a doença de Alzheimer. *Front Pharmacol*. V. 3, n. 8, p. 20, 2017. doi: 10.3389/fphar.2017.00020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5289988>. Acesso em: 24 de julho de 2023.