

**FACULDADE SANTO AGOSTINHO DE VITÓRIA DA
CONQUISTA
CURSO DE MEDICINA**

Arthur Andrade Góes

Beatrix Pacheco de Andrade

Henrique Miranda Amoras

Maria Eduarda Chaves Guimarães

**A DOENÇA DE ALZHEIMER E O ESTUDO TERAPÊUTICO
COM A CANNABIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Vitória da Conquista

2023

Arthur Andrade Góes
Beatriz Pacheco de Andrade
Henrique Miranda Amoras
Maria Eduarda Chaves

A DOENÇA DE ALZHEIMER E O ESTUDO TERAPÊUTICO COM A *CANNABIS SATIVA*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista, como
requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em
Medicina.

Docente: Prof.^a Dra. Clarissa Souza Leal
Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista
Orientador(a): Prof.^a Taís Viana Lédo de Oliveira
Faculdade Santo Agostinho da Vitória da Conquista

Vitória da Conquista
2023

ARTHUR ANDRADE GOES
BEATRIZ PACHECO DE ANDRADE
HENRIQUE MIRANDA AMORAS
MARIA EDUARDA CHAVES GUIMARÃES

**A DOENÇA DE ALZHEIMER E O ESTUDO TERAPÊUTICO COM A
CANNABIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado
à Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Afya
Educacional, como parte das exigências para a
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Vitória da Conquista, 18 de novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Taís Viana Lédo de Oliveira
Profª. Ma. Taís Viana Lédo de Oliveira
Faculdade de Saúde Santo Agostinho
Afya Educacional

Mauro Fernandes Teles
Prof. Me. Mauro Fernandes Teles
Faculdade de Saúde Santo Agostinho
Afya Educacional

Martha Cerqueira Reis
Profª. Ma. Martha Cerqueira Reis
Faculdade de Saúde Santo Agostinho
Afya Educacional

G598a	<p>Góes, Arthur Andrade A doença de Alzheimer e o estudo terapêutico com cannabis: uma revisão integrativa. / Arthur Andrade Góes; Beatriz Pacheco Andrade; Henrique Miranda Amoras; Maria Eduarda Chaves Guimarães; – Vitória da Conquista, 2023. 22f.</p> <p>Trabalho de Conclusão do Curso em Bacharelado em Medicina pela Faculdade de Saúde Santo Agostinho de Vitória da Conquista - BA, FASA.</p> <p>Orientador (a): Prof.^a Ma. Taís Viana Lédo de Oliveira</p> <p>1. Cannabis sativa 2. Proteína tau 3. Doença de Alzheimer 4. Tratamento 5. Estresse Oxidativo I. Faculdade de Saúde Santo Agostinho de Vitória da Conquista - FASA II. Título</p> <p>CDU: 616-07</p>
-------	---

Biblioteca Faculdade de Saúde Santo Agostinho - FASA
Fernando Santos Brito - Bibliotecário – CRB 5/2060

A DOENÇA DE ALZHEIMER E O ESTUDO TERAPÊUTICO COM A CANNABIS SATIVA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Arthur Andrade Goes¹

Beatriz Pacheco Andrade¹

Henrique Miranda Amoras¹

Maria Eduarda Chaves Guimarães¹

Taís Viana Lédo de Oliveira²

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, conhecida pelo seu alto potencial incapacitante. A fisiopatologia da DA é bastante conhecida, e consiste na acumulação de placas de amilóide- β (A β) no tecido cerebral e pela presença de proteína tau hiperfosforilada no interior dos neurônios, levando à inflamação cerebral e ao estresse oxidativo. No entanto, alternativas terapêuticas para esta doença continuam escassas. O presente artigo, se propõe a reunir evidências do potencial terapêutico da *Cannabis sativa*. A pesquisa foi realizada com artigos publicados no período de 2018 a 2023, indexados nas base de dados MEDLINE e BVS utilizando-se os seguintes descritores: *alzheimer disease*, *treatment*, *Cannabis sativa*. Foram encontrados 32 artigos no total e em seguida elencados 15 artigos que se encaixavam nos critérios de inclusão: artigos voltados para o uso da cannabis como tratamento para a Doença de Alzheimer. Com os presentes resultados, foram demonstradas evidências do potencial terapêutico do Canabidiol, e seu papel em reduzir o processo de neuroinflamação, deposição das glicoproteínas TAU e diminuição do estresse oxidativo, além de demonstrar um boa segurança e eficácia. Porém os estudos indicam que é necessário que, o uso da substância seja iniciada antes que a Doença de Alzheimer esteja em estado avançado para melhores resultados. Além disso é preciso mais estudos *in vivo* para quantificar a dosagem ideal, e minimização dos

¹ Discente do Curso de Medicina, Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Faculdades Santo Agostinho – Vitória da Conquista, Afya Educacional.

² Mestre em Saúde Coletiva. Docente do Curso de Medicina, Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Faculdades Santo Agostinho – Vitória da Conquista, Afya Educacional.

efeitos adversos, com a finalidade de obter uma nova forma de terapia definitiva contra as doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, Protéina tau, Doença de Alzheimer, Tratamento, Estresse Oxidativo

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative pathology known for its high disabling potential. The pathophysiology of AD is well understood, involving the accumulation of amyloid- β (A β) plaques in brain tissue and the presence of hyperphosphorylated tau protein within neurons, leading to brain inflammation and oxidative stress. However, therapeutic alternatives for this disease remain scarce. This article aims to gather evidence of the therapeutic potential of *Cannabis sativa*. The research was conducted using articles published from 2018 to 2023, indexed in the MEDLINE and BVS databases, using the following descriptives: Alzheimer disease, treatment, *Cannabis sativa*. A total of 32 articles were found, and then 15 articles fitting the inclusion criteria were selected: articles focused on the use of cannabis as a treatment for Alzheimer's Disease. The present results demonstrate evidence of the therapeutic potential of Cannabidiol, indicating its role in reducing neuroinflammation, TAU glycoprotein deposition, and oxidative stress, while showing good safety and efficacy. However, studies suggest that substance use should commence before Alzheimer's Disease reaches an advanced state for optimal results. Furthermore, more in vivo studies are needed to quantify the optimal dosage and minimize adverse effects, aiming to develop a new definitive therapy for neurodegenerative diseases.

Keywords: *Cannabis sativa*, Tau protein , Alzheimer's Disease, Treatment, Oxidative Stress

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) representa uma das principais causas de incapacidade em idosos, afetando a capacidade de desempenhar tarefas cotidianas. Atualmente, estima-se que mais de 50 milhões de indivíduos no mundo enfrentem a DA. Além disso, devido ao fato de que o envelhecimento é um dos principais fatores de risco para essa condição, e a expectativa de vida humana está em constante aumento, prevê - se que o número de casos de DA dobrará nas décadas futuras (Nichols, Emma et al. 2019). No contexto nacional, em 2019, a estimativa era que haviam 1.757.480 pessoas com 60 anos ou mais vivendo com demência no Brasil. (Bertola, Laiss et al. 2023). Por meio da utilização do DATASUS, a coleta de dados revelou um total de 14.024 internações devido a Doença de Alzheimer no Brasil que ocorreram entre 2013- 2022, e ao dividir este número de forma regional, percebe-se que há uma predominância dos casos de Alzheimer na região sudeste do país.

(Araújo, Sandra et al. 2023).

A DA desencadeia uma patologia semelhante, caracterizada pela acumulação de placas de amilóide- β (A β) no tecido cerebral e pela presença de proteína TAU hiperfosforilada no interior dos neurônios, levando à inflamação cerebral e ao estresse oxidativo, fatores cruciais no início da doença. Até o momento, não existe cura eficaz para DA, e os tratamentos disponíveis são capazes de atenuar apenas os sintomas nas fases iniciais da condição. Portanto, é de extrema importância a busca por novas substâncias capazes de interromper ou tratar o curso da DA de forma eficaz (Abate, Giulia et al., 2021).

A planta herbácea *Cannabis sativa*, comumente referida como maconha, tem sido conhecida e utilizada por milênios para propósitos recreativos, religiosos e medicinais. Há tempos, os efeitos medicinais e psicoativos da *Cannabis sativa* são amplamente reconhecidos. Uma variedade de metabólitos secundários foi isolada dessa planta e muitos deles foram empregados para fins terapêuticos em diversas culturas (Abate, Giulia et al., 2021; Cassano, Tommaso et al., 2020).

Essa planta contém atualmente mais de 60 canabinoides farmacologicamente ativos, conhecidos como fitocanabinoides. Dentre eles, o Δ9THC, que é o principal composto psicoativo da planta, e o CBD, um composto não psicoativo, têm sido extensivamente pesquisados por suas propriedades neuroprotetoras. Resultados recentes obtidos em estudos com modelos de roedores demonstraram efeitos promissores dos canabinoides, mostrando redução na deposição de placas amiloides e promoção da neurogênese hipocampal (Abate, Giulia et al., 2021).

O direcionamento do sistema endocanabinoide, seja através da modulação de processos endógenos ou da ativação exógena de receptores canabinoides com compostos naturais ou sintéticos da *Cannabis sativa*, foi identificada como uma via promissora para a intervenção na doença de Alzheimer (Shade, Ronnie D et al., 2022). Nesse sentido, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o uso terapêutico da *Cannabis sativa* na Doença de Alzheimer, no período de 2018 a 2023.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a formação deste artigo, com o objetivo de elencar as pesquisas mais recentes em relação ao tratamento da doença de Alzheimer com o uso da *cannabis sativa*, foram pesquisados artigos publicados no período de 2018 a 2023 nas bases de dados MEDLINE e BVS. Para a estratégia de busca, em todas as bases de dados foram utilizados os descritores: alzheimer disease AND treatment AND *cannabis sativa*. Os termos foram pesquisados na língua inglesa, com a finalidade de abranger a pesquisa, além disso o uso do operador booleano AND, permitiu focar somente em resultados que discutiram o tratamento da doença com a utilização da cannabis. A seguir, foram aplicados os seguintes critérios de elegibilidade para inclusão dos artigos: trabalhos que possuían texto gratuito completo, ensaios clínicos, metanálise, livros e documentos, estudos clínicos randomizados controlados e artigos de revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram encontrados na base Pubmed: 27 artigos, e nas bases LILACS e MEDLINE que foram pesquisadas através da biblioteca virtual em saúde (BVS) foram encontrados 5 artigos, com o total de 32 artigos. Destes 32 artigos, após a exclusão de trabalhos duplicados e aplicação dos critérios de inclusão, foram elencados 15 artigos, que contemplam a discussão do tratamento da doença de alzheimer através do uso da *Cannabis sativa*, e que apresentam conclusões significativas para a recomendação do uso da *Cannabis* no tratamento da doença de Alzheimer. Os artigos selecionados foram organizados no quadro 1.

Quadro 1- Síntese dos artigos selecionados conforme o ano de publicação, título, autores, objetivo e principais resultados.

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados
2023	The Polypharmacological Effects of Cannabidiol	CASTILLOARELLANO, Jorge et al..	Este trabalho tem como objetivo revisar e integrar os diferentes mecanismos de ação do CBD em seus alvos moleculares e suas implicações farmacológicas em modelos animais e humanos.	Foram descobertos cerca de 56 alvos moleculares no corpo onde o CBD atua, como enzimas e canais iônicos/receptores que desempenham papéis importantes em condições do sistema nervoso.

2023	Cannabinoids to Improve Health - Related Quality of Life in Patients with Neurological or Oncological Disease: A MetaAnalysis	BELGERS, Vera et al.	Nesta análise, pretendemos avaliar os efeitos dos canabinóides na QVRS em pacientes oncológicos e pacientes com doença do SNC.	Estes estudos não mostraram efeito dos canabinóides na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Apenas um pequeno estudo cruzado em pacientes com EM observou uma melhoria do THC no bem-estar mental. O desfecho primário neste estudo foi a dor, que melhorou com o THC.
------	---	----------------------	--	---

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados
-----	--------	------------	----------	-----------------------

2023	Therapeutic Implications of Some Natural Products for Neuroimmune Diseases: A Narrative of Clinical Studies Review	WIJEWERA , Gayathri et al.	Esta revisão tem como objetivo fornecer aos leitores informações sobre como os produtos naturais modulam o crosstalk neuroimune e as implicações terapêuticas dos produtos naturais para mitigar a progressão de doenças neuroimunes.	Para alcançar os resultados esperados dos estudos clínicos baseados em produtos naturais, os investigadores devem concentrar-se no aumento da biodisponibilidade e na determinação dos mecanismos sinérgicos dos compostos e extractos de ervas, o que levará à descoberta de fitomedicamentos mais eficazes, evitando ao mesmo tempo os prováveis efeitos negativos dos extractos de produtos naturais.
------	--	----------------------------	---	--

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados
-----	--------	------------	----------	-----------------------

2022	Cannabinoids in Late Life Parkinson's Disease and Dementia: Biological Pathways and Clinical Challenges	COSTA, Alana C. et al.	<p>Esta revisão teve como propósito explorar as provas pré-clínicas relativas aos canabinoides em relação a distúrbios neurodegenerativos, como a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer, e considerar a utilização off-label dessas substâncias em contextos clínicos associados a essas condições.</p>	<p>Os canabinoides demonstram boa tolerância e aparentam oferecer maior segurança em comparação à maioria dos medicamentos psicotrópicos. É fundamental que médicos realizem uma monitorização rigorosa com prescrição de canabinoides a idosos iniciando com doses reduzidas e aumentando gradualmente.</p>
2022	The gut microbiota in neurodegenerative diseases: revisiting possible therapeutic targets for cannabidiol	DE OLIVEIRA, Bruna Stefane Alves et al.	<p>Estudos que investigaram o GM relataram uma forte relação entre disbiose intestinal e DA. Nesta revisão conjecturamos que o GM é um alvo terapêutico promissor para o CBD no contexto da DA.</p>	<p>O desequilíbrio do eixo microbiotaintestino-cérebro pode intensificar processos inflamatórios, inclusive no SNC, gerando e intensificando processos da fisiopatologia da DA. Estudos com alta qualidade metodológica são necessários para investigar se o CBD sozinho exerce efeitos imunomoduladores e neuroprotetores em modelos animais de DA e, posteriormente, também em pacientes com DA.</p>

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados
2022	<i>Cannabis Sativa L. Flower and Bud Extracts Inhibited In vitro Cho linesterases and b - Secretase Enzymes Activities: Possible Mechanisms of Cannabis Use in Alzheimer Disease</i>	MOOKO, Teboho et al.	Avaliar o efeito potencial do extratos de <i>C. Sativa L.</i> Na inibição da atividade das enzimas colinesterases β Secretase <i>In vitro</i> .	Os extratos com padrões mais acentuado de CBD inibiram os precursores da placa bamilóide, indicando que poderia ser um potencial agente anticolinérgico para o tratamento sintomático da Doença de Alzheimer.

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados

2022	The use of <i>Cannabis sativa</i> in treatment of Alzheimer	FREITA, Alessandra Karolyne Lopes et al.	Abordagem terapêutica da <i>cannabis</i> no tratamento da doença de Alzheimer, com ênfase na exploração farmacológica dessa substância, visando uma melhor qualidade de vida do doente.	Notou-se redução ou remoção no impacto da inflamação/neuroinflamação; redução da atividade motora involuntária ou efeito benignos na mobilidade, efeitos ansiolíticos e de agitação, combate de estresse oxidativo e que esse fármaco atua reduzindo a degeneração neuronal.
2022	Targeting the cannabinoid system to counteract the deleterious effects of stress in Alzheimer's disease	SHADE, Ronnie D et al.	O objetivo deste estudo foi de destacar a importância do sistema endocanabinóide (eCB) como mediador da resposta ao estresse que tem potencial terapêutico para reverter ou interromper os efeitos deletérios do estresse que contribuem para a neuropatologia da DA.	O aproveitamento eficaz do sistema eCB tem o potencial de restaurar o equilíbrio alostático, influenciando assim a cognição, o comportamento, os processos autonômicos, a função endócrina e a neuroplasticidade.

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados
2022	Neuroprotection of cannabidiol, its synthetic derivatives and combination preparations against microgliamediated neuroinflammation in neurological disorders	YOUSAF, Muhammad et al.	Esta revisão tem como objetivo resumir as potenciais propriedades antineuroinflamatórias do Canabidiol (CBD). Foi dada especial atenção aos efeitos neuroprotetores e aos mecanismos associados do CBD através da inibição da neuroinflamação mediada pela microglia.	As conclusões desta revisão lançam luz sobre o desenvolvimento do CBD e de compostos relevantes como terapêuticas novas e mais vantajosas para prevenir ou tratar distúrbios neurológicos, visando a neuroinflamação mediada pela micróglia.

2022	Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review	BAHJI, Anees et al.	O objetivo desta revisão sistemática para determinar a eficácia e segurança do medicamento à base de cannabis como tratamento para sintomas comportamentais, psicológicos e motores associados a distúrbios neurocognitivos.	O artigo revelou uma escassez de estudos nesta área. Os relatórios aqui identificados já sugerem uma aparente associação entre produtos à base de CBD e o alívio dos sintomas motores na Doença de Huntington e na Doença de Parkison, e uma aparente associação entre canabinóides sintéticos e o alívio dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência na Doença de Alzheimer, Parkison e Huntington.
-------------	--	---------------------	--	--

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados
------------	---------------	-------------------	-----------------	------------------------------

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados
2021	Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy	ABATE, Giulia; UBERTI, Daniela; TAMBARO, Simone.	Esta revisão teve como objetivo explorar as vantagens do uso do sistema endocanabinóide como uma opção terapêutica para a doença de Alzheimer (DA), destacando suas limitações e potencialidades.	Como potencialidades, esta revisão relata que canabinoides podem reduzir estresse oxidativo, placas amiloides, excitotoxicidade e processos inflamatórios na DA. Relata também melhorias nos sintomas da DA. Como limitações temos a não aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para tratar a doença de Alzheimer com a <i>cannabis sativa</i> e os seus compostos.
2021	Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action	OŻAROWSKI , Marcin et al.	Nesta revisão, o alvo foi discutir o estado da arte atual no que diz respeito aos mecanismos moleculares de ação do CBD na doença de Alzheimer (DA), na epilepsia, na esclerose múltipla e no papel do CBD no comprometimento do processo patológico destas doenças.	Uma análise criteriosa dos resultados de vários estudos farmacológicos demonstrou que o CBD pode ser considerado uma substância bioativa promissora de origem vegetal para o tratamento eficaz da doença de Alzheimer, epilepsia, esclerose múltipla e cânceres neurológicos.

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados
-----	--------	------------	----------	-----------------------

Ano	Título	Autor (es)	Objetivo	Principais resultados
2021	Canabidiol Inhibits Tau Aggregation In Vitro	ALALI, Soha et al.	Neste estudo eles pretendem investigar o efeito do CBD na agregação da isoforma 1N/4R da proteína Tau humana recombinante utilizando métodos bioquímicos in vitro e in silico.	Confirma que o CBD possui uma inibição da deposição de fibrilas amiloides da proteína TAU. Uma molécula do CBD pode interagir com a TAU através de ligações de hidrogênio.
2020	Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review	COORAY, Ruwini; GUPTA, Veer; SUPHIOGLU, Cenk.	Esta revisão da literatura tem como objetivo compilar publicações sobre a Doença de Parkinson (DP) e a Doença de Alzheimer (DA) e explorar as aplicações contemporâneas do sistema endocanabinoide (ECS) como uma possível abordagem terapêutica para a neurodegeneração.	O sistema endocanabinoide (ECS) demonstrou neuroproteção contra a PD (Doença de Parkinson) com superexpressão dos receptores do ECS e redução da neuroinflamação na DA (Doença de Alzheimer). No entanto, ensaios clínicos e estudos de coorte relataram efeitos adversos graves em pacientes com PD e DA.

2020	<i>Cannabis sativa</i> to cannabidiol: Promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases	CASSANO, Tommaso et al.	Este artigo de revisão resume as múltiplas vias moleculares subjacentes aos efeitos positivos do CBD, que podem ter um impacto considerável na progressão das principais doenças neurodegenerativas.	Os fitocanabinóides não psicoativos CBD poderiam ser uma ferramenta farmacológica potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas e demonstra seu excelente perfil de segurança e tolerabilidade em estudos clínicos torna-o um agente terapêutico promissor.
------	--	-------------------------	--	---

A *cannabis sativa* possui um mecanismo de ação benéfico no prognóstico por conta da interação dessa substância com seus receptores canabinoides presentes no SNC que são: a CBD e o tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC). Não suficiente, esse estudo também demonstra correlação com a redução das manifestações clínicas da doença de Parkinson e outras comorbidades associadas ao sistema nervoso central.

Porém, após à análise de ensaios clínicos de coorte com extrato de planta *Cannabis*, apresentou efeitos adversos, em pacientes com Parkinson e Alzheimer incluindo riscos fatais de neurotoxicidades (Cooray, R et al, 2020). Fenômeno não corroborado nos outros trabalhos analisados.

Os fitocanabinóides não psicoativos demonstram segurança na utilização desse fármaco para patologias associadas a acometimento do sistema nervoso com enfoque nas doenças neurodegenerativas e com boa tolerância do paciente baseado em estudos clínicos randomizados (Cassano, Tomasso et.al, 2020). O CBD (canabidiol)

possui uma potencialidade para redução da deposição da glicoproteína TAU, pois, ela possui uma capacidade de interação mediada por ligações de hidrogênio reduzindo a progressão da doença de Parkinson (Alali, Soha, et.al, 2021).

Por conseguinte, o CBD é considerado uma substância bioativa de origem vegetal que possui potencialidade para realizar o tratamento da doença de Alzheimer (DA), epilepsia, esclerose múltipla e cancros neurológicos. Entretanto, os mecanismos de ação não estão tão explícitos. A maioria dos relatos indica tal ocorrência em virtude da ação antiapoptóticos do canabidiol durante a queda cognitiva ou aumento da expressão da autofagia (Ozarowski, Marcin et.al, 2021).

Os cannabinoides possuem potencial para reduzir o processo de oxidação dos neurônios, reduzindo a deposição das placas amiloides, o qual reduz o processo de neurodegeneração iniciado pelo ativação exacerbada dos neurotransmissores glutamatos, comprava CBD atua sobre a redução dos sintomas de agitação após sua administração como é o caso do dronabinol, ademais, a droga supracitada deve ser administrada antes que DA apresente-se em estágio avançado para alcançar sua potencialidade (Abate, Giulia et.al, 2021).

O canabidiol já apresenta eficácia no tratamento de sintomas motores, neuropsiquiátricos em patologias que acometem o SNC como a doença de Huntington, Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer, por conta, de uma provável redução da neuroinflamação mediada pela micróglia, diante dessa descoberta lança a mão de uma possibilidade para prevenir ou tratar distúrbios neurológicos, portanto, a conclusão primária é que o tratamento com a planta ao invés da sua forma sintética é uma alternativa segura e eficaz para o tratamento e o manejo sintomático do paciente em populações vulneráveis e distúrbios neurocognitivos (Bahji Anees, et.al, 2022) (Yousaf Muhammad et.al, 2022).

Outro estudo científico (Shade, Ronnie D et.al, 2022) relata uma relação entre a interação sinérgica dos sistema endocabinoide (eCBS) com os efeitos compensatórios do circuito coeruleo-cortico-amígdalar como potencial tratamento, pois, atua reduzindo os efeitos deletérios provenientes da sobrecarga alostática/ estresse crônico oxidativo. Por sua vez, o eCBS possui o potencial de restaurar o equilíbrio aloestático, influenciado dessa forma a regulação da cognição, comportamento, função endócrina e a neuroplasticidade ele deve ser administrado de forma precoce antes da exarcação da DA.

Foram analisados os padrões CBD a qual demonstrou potencial para o tratamento sintomático da doença de Alzheimer, pois, atua inibindo a acetilcolinesterase e bultirilcolinesterases, demonstrando sua eficiência com potencial anticolinérgico; os extratos derivados do canabidiol não apresentaram efeito citotóxico nas células epiteliais renais não lesadas e nos pré-adipócitos após 24 a 48 horas pós exposição (Mooko, Teboho, et.al, 2022).

Alterações da microbiota gastrointestinal afetam as funções imunológicas e intestinais e que estão associadas ao mecanismo fisiopatológico da doença de Alzheimer, o processo de desequilíbrio entre o eixo microbiota-intestinal-cérebro pode intensificar a resposta inflamatória inclusive no sistema nervoso central, por conseguinte, a capacidade isolada dos CBD atuar com imunomodulador e neuroprotetor, e se confirmada essa hipótese, o canabidiol torna-se um forte aliado para o tratamento da DA. (De Oliveira, Bruna Stefane Alves, et.al, 2022).

No corpo humano existem cerca de 56 alvos moleculares responsivo ao CBD essa substância atua como enzima e canais iônicos as quais desempenha papéis fundamentais no SNC evitando progressão de doenças neurodegenerativas e imune, ensaios clínicos in vivo e in vitro demostram que o uso do produto natural da CBD é um produto seguro, pois, mesmo em doses mais elevadas para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas não atingiu o efeito neurotóxico mesmo se usado a longo prazo (Casilo-Arellano Jorge; et al. 2023).

4. CONCLUSÕES

A utilização da *Cannabis sativa* é uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas, sobretudo para a doença de Alzheimer, uma vez que essa substância atua reduzindo o processo de neuroinflamação, deposição das glicoproteínas a TAU, reduz o estresse oxidativo, não apresenta efeitos citotóxicos significativos para as células renais.

O uso do CBD possui bons resultados para a progressão e prevenção de pacientes portadores de distúrbios neuropisiquiátricos e neurocognitivos e possuem melhor tolerância do que os fármacos sintéticos utilizados atualmente, ademais, ele atua de forma convincente na redução de eventos motores desencadeados por esses distúrbios. Porém, é necessário que este fármaco sejam utilizados de forma precoce nos estágios iniciais da patologia em cheque, pois, ela não apresenta efeitos significativos em estágios tardios da Doença de Alzheimer, por fim, é de suma importância o diagnóstico precoce dessa condição patológica para um tratamento efetivo com os Canabinoides. Foi identificado a necessidade da realização de mais ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte em animais e em pacientes portadores da doença de Alzheimer visando as doses ideais para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Em síntese o uso da *Cannabis sativa* está cada vez mais próximo de se tornar um aliado definitivo para o tratamento da doença de Alzheimer, todavia, ainda faz-se necessário a utilização de estudos in vivo, visando otimizar a dosagem ideal, para minimizar efeitos adversos e oferecer um nova opção terapêutica para a população vulnerável, do ponto de vista neurocognitivo.

5. REFERÊNCIAS

ABATE, Giulia; UBERTI, Daniela; TAMBARO, Simone. Potencial e limites dos canabinóides na terapia da doença de Alzheimer. **Biologia** , v. 10, n. 6, pág. 542, 2021.

ALALI, Soha et al. Cannabidiol inhibits tau aggregation in vitro. **Cells**, v. 10, n. 12, p. 3521, 2021.

ARAÚJO, Sandra Regina Machado et al. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e29412240345-e29412240345, 2023.

BAHJI, Anees et al. Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review. **Journal of Cannabis Research**, v. 4, n. 1, p. 1-19, 2022.

BELGERS, Vera et al. Cannabinoids to Improve Health-Related Quality of Life in Patients with Neurological or Oncological Disease: A Meta-Analysis. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 8, n. 1, p. 41-55, 2023.

BERTOLA, Laiss et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment no dementia in a large and diverse nationally representative sample: the ELSI-Brazil study. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 78, n. 6, p. 1060-1068, 2023.

CASSANO, Tommaso et al. From Cannabis sativa to cannabidiol: Promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 124, 2020.

CASTILLO-ARELLANO, Jorge et al. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. **Molecules**, v. 28, n. 7, p. 3271, 2023.

COORAY, Ruwini; GUPTA, Veer; SUPHIOGLU, Cenk. 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**, v. 57, n. 11, p. 4878-4890, 2020.

COSTA, Alana C. et al. Cannabinoids in Late Life Parkinson's Disease and Dementia: Biological Pathways and Clinical Challenges. **Brain Sciences**, v. 12, n. 12, p. 1596, 2022.

DE OLIVEIRA, Bruna Stefane Alves et al. The gut microbiota in neurodegenerative diseases: revisiting possible therapeutic targets for cannabidiol. **Heliyon**, 2022.

FREITAS, Alessandra Karolyne Lopes et al. O uso de Cannabis sativa no tratamento de Alzheimer. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e270111133543e270111133543, 2022.

MOOKO, Teboho et al. *Cannabis sativa* L. flower and bud extracts inhibited in vitro cholinesterases and β -secretase enzymes activities: possible mechanisms of cannabis use in Alzheimer disease. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, v. 22, n. 3, p. 297-309, 2022.

NICHOLS, Emma et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 1, p. 88-106, 2019.

OŻAROWSKI, Marcin et al. Cannabidiol in neurological and neoplastic diseases: Latest developments on the molecular mechanism of action. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 9, p. 4294, 2021.

SHADE, Ronnie D et al. Targeting the cannabinoid system to counteract the deleterious effects of stress in Alzheimer's disease. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 14, p. 949361, 2022.

WIJEWERA, Gayathri et al. Therapeutic Implications of Some Natural Products for Neuroimmune Diseases: A Narrative of Clinical Studies Review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2023, 2023.

YOUSAF, Muhammad et al. Neuroprotection of cannabidiol, its synthetic derivatives and combination preparations against microglia-mediated neuroinflammation in neurological disorders. **Molecules**, v. 27, n. 15, p. 4961, 2022.