

O uso da cannabis no tratamento da Alzheimer

The use of cannabis in the treatment of Alzheimer

El uso de cannabis en el tratamiento del Alzheimer

Recebido: 03/05/2022 | Revisado: 13/05/2022 | Aceito: 19/05/2022 | Publicado: 24/05/2022

Victoria Rayanne Tenorio Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4107-4263>
Centro Universitário Unifavip, Brasil
E-mail: vrayanne236@gmail.com

Raniclebson de Aquino Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8028-6541>
Centro Universitário Unifavip, Brasil
E-mail: rone.aquinos@gmail.com

João Paulo de Melo Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5080>
Centro Universitário Unifavip, Brasil
E-mail: joao.guedes@professores.unifavip.edu.br

Maria Clara de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-1432>
Drogaria Big Farma Premium, Brasil
E-mail: maria.clara017@outlook.com

Resumo

À medida que a população envelhece, aumenta a incidência de algumas doenças neurodegenerativas que afetam a funcionalidade de pessoas idosas, como a doença de Alzheimer. Ela é uma patologia neurológica progressiva denominada pela perda de estímulos nervosos dos neurônios cerebrais. No presente estudo foram relatadas as características principais da doença de Alzheimer, como o comprometimento cognitivo, e a perda progressiva da memória. No entanto, recentemente no Brasil o uso da erva Cannabis como fitoterápico para doenças neurodegenerativas tem aumentado de forma considerável, e o desafio deste projeto é apresentar os principais aspectos da doença, analisar esta nova alternativa terapêutica, comprovando sua atividade metabólica através de evidências científicas, mostrando também a importância desta planta para melhora na qualidade de vida de pacientes portadores de Alzheimer (DA). O trabalho foi produzido através de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de integrativa de literatura, sobre os benefícios deste composto no SNC. Sendo assim, ao final desta pesquisa foi possível avaliar a relevância da erva e o impacto dessas descobertas na neurologia atual.

Palavras-chave: Alzheimer; Cannabis sativa; Canabinoide; Neurodegenerativa.

Abstract

As the population ages, the incidence of some neurodegenerative diseases that affect the functionality of older people increases, such as Alzheimer's disease (AD). It is a progressive neurological pathology characterized by the loss of nerve stimuli from brain neurons. This paper reports the main traits of AD, such as cognitive impairment, and progressive memory loss. However, recently in Brazil, the use of Cannabis herb as a herbal medicine for neurodegenerative diseases has increased considerably, and the challenge of this project is to present the main aspects of the disease, evaluating this new therapeutic alternative, analyzing its metabolic activity through scientific evidence, emphasizing the improvement of the quality of life in the treated patients. The work was produced through a bibliographic research of the integrative literature review type, on the benefits of this compound in the CNS. Thus, at the end of this research, it was possible to assess the relevance of the herb and the impact of these findings on current neurology.

Keywords: Alzheimer's; Cannabis Sativa; Cannabinoids; Neurodegenerative.

Resumen

A medida que la población envejece, aumenta la incidencia de algunas enfermedades neurodegenerativas que afectan a la funcionalidad de las personas mayores, como la enfermedad de Alzheimer. Es una patología neurológica progresiva denominada por la pérdida de estímulos nerviosos de las neuronas cerebrales. En el presente estudio, se informaron las principales características de la enfermedad de Alzheimer, como el deterioro cognitivo y la pérdida progresiva de la memoria. Sin embargo, recientemente en Brasil el uso de la hierba de Cannabis como fitoterapia para enfermedades neurodegenerativas se ha incrementado considerablemente, y el desafío de este proyecto es presentar los principales aspectos de la enfermedad, analizar esta nueva alternativa terapéutica, demostrando su actividad metabólica a través de evidencia científica, mostrando además la importancia de esta planta para mejorar la calidad de

vida de los pacientes con Alzheimer (EA). El trabajo se produjo a través de una investigación bibliográfica del tipo revisión integradora de literatura, sobre los beneficios de este compuesto en el SNC. Así, al final de esta investigación fue posible evaluar la relevancia de la hierba y el impacto de estos hallazgos en la neurología actual.

Palabras clave: Alzheimer; Cannabis Sativa; Cannabinoides; Neurodegenerativa.

1. Introdução

Desde a antiguidade a erva Cannabis Sativa tem sido empregada para finalidades medicinais e recreativas. Os populares de algumas civilizações passadas já obtinham um bom conhecimento a respeito dos benefícios medicinais pertencentes a planta, isso foi registrado nas farmacopeias daquela época. E há escritos de sua utilização na China por volta de cinco mil anos atrás (Atance & Ruiz, 2000).

Porém, a forma que os ativos agiam no organismo não era conhecida até descobrirem que a composição canábica que existia na erva se ligava a um complexo de receptores chamados receptores canabinoides (CBRs) que se conectam com uma infinidade de mecanismos fisiológicos, isso ao final do século XX. Para a confirmação da existência dos ligantes endógenos CBRs (endocannabinóides), houve um rápido desenvolvimento de estudos que buscaram entender o propósito do sistema canabinoide na fisiologia humana e no desencadeamento de algumas patologias (Kupczyk et al., 2009).

Recentemente no Brasil a utilização de cannabis na prática médica tornou-se frequente, mais especificamente na forma de óleo para terapêutica de doenças associadas ao SNC. A presente pesquisa tem como objetivo discorrer a respeito dos benefícios do uso de canabinoides em pacientes com a doença de Alzheimer e sua efetividade como também caracterizar o estado clínico de pacientes portadores de Alzheimer, destacar quais são os canabinoides que apresentam resultados positivos no tratamento da doença de Alzheimer e por fim identificar complicações no tratamento de indivíduos portadores de Alzheimer.

No presente estudo foram relatadas as características principais da doença de Alzheimer, como o comprometimento cognitivo, e a perda progressiva da memória (Schneider, 2017). Como foi explorada também a fisiopatologia com seu perfil neurodegenerativo em decorrência do acúmulo de placas β -amiloides e a presença intracelular da proteína Tau em algumas partes do cérebro (Silva, 2017).

No que se refere a sintomatologia da DA foram apontadas três fases; a inicial onde há perda da memória recente dentre outras particularidades, a fase intermediária que varia de dois a dez anos com dificuldades motoras de raciocínio e linguagens. E o estágio terminal que é possível observar uma elevada rigidez muscular que compromete o portador de maneira significativa, podendo levar até o estado vegetativo e adoção da posição fetal (Sales et al., 2011).

É inegável que a atenção multidisciplinar tem uma grande importância para o portador de Alzheimer pois o seu propósito é retardar a progressão da doença tratando sinais e sintomas, resgatando resultados positivos na qualidade de vida do paciente, que por sua vez apresenta melhora comportamental, física e psicológica (Bertazone et al., 2016).

Por ser uma alternativa recente de tratamento é notável que o tema em questão ainda necessite de mais pesquisas científicas, porém é muito importante explorar esta nova terapia para aumentar o nível de conscientização da sociedade sobre as propriedades medicinais dos canabinoides e seus benefícios para distúrbios relacionados ao SNC em especial a Doença de Alzheimer (DA), deixando assim um legado de conhecimento para as próximas gerações.

2. Metodologia

Foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa (RI). De acordo com Whitemore e Knafl (2005), este tipo de pesquisa busca sintetizar uma integração de opiniões, ideias de outras pesquisas e conceitos, possibilitando a construção de conhecimentos viabilizando resposta a um problema de pesquisa. Esse tipo de revisão é baseada em evidências científicas e é considerada uma ferramenta excelente no campo da saúde. Esta pesquisa seguiu as seguintes etapas: (1)

elaboração da pergunta norteadora; (2) busca nas bases de dados; (3) coleta dados; (4) análise dos artigos que foram incluídos na amostra final; (5) discussão dos dados; (6) apresentação da RI (Souza & Carvalho, 2010).

Foram utilizadas as bases de dados bibliográfica: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Excerpta Medica (EMBASE). Os descritores em ciência da saúde (DeCS) para a busca nas bases de dados serão: “Doença de Alzheimer”, “canabinóides”, “Diagnóstico” e “Tratamento” e seus correspondentes na língua inglesa “Alzheimer Disease”, “Cannabinoids”, “Diagnosis” e “Treatment”.

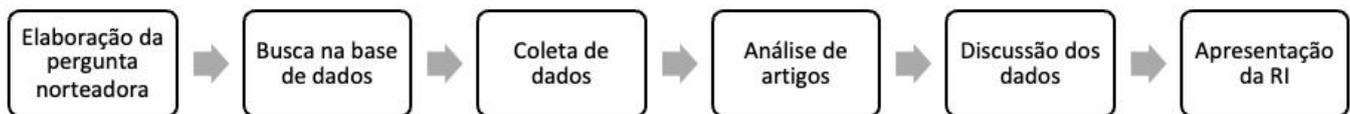
Os critérios de inclusão para este estudo foram artigos publicados nos últimos anos, que estejam disponíveis gratuitamente para leitura e que descrevem o uso de canabinóides no tratamento de Alzheimer. E excluídos artigos de revisão e artigos duplicatas.

De início foi realizada uma leitura do material, a fim de identificar e agrupar informações para a futura análise. Em seguida, o pesquisador fez uma análise comparativa dos dados, que serão sintetizados e organizados em tabelas, gráficos e/ou figuras na seção de resultados da RI.

3. Resultados e Discussão

A partir da busca e análise dos artigos, foi plausível organizar a busca para seleção dos artigos que foram incluídos no estudo. As etapas para busca e seleção podem ser observadas no Fluxograma.

Fluxograma 1. Etapas para busca e seleção.



Fonte: Autores.

3.1 A cannabis sativa através da história

Desde os primórdios em várias civilizações, apesar de terem os conhecimentos limitados os antigos sempre buscavam algum tipo de vantagem sobre os efeitos medicinais contidos na Cannabis, embora alguns de seus efeitos fossem empregados para rituais de tribos ancestrais e para uso recreativo. (Atance & Ruiz, 2000).

A China usava a planta como alimento desde o início da era cristã, mas seu uso como remédio é descrito na farmacopeia mais antiga do mundo. As recomendações para o uso de cannabis na civilização chinesa incluem: dores reumáticas, doenças do aparelho reprodutor feminino, constipação intestinal, malária, etc. (Zuard, 2016).

Durante o mesmo período, no entanto o uso terapêutico da cannabis permaneceu muito forte na Índia e depois se espalhou pelo Oriente Médio e África. Na Índia, esta erva foi utilizada para diversas funções como: anticonvulsivante, antibiótica, antiparasitária, analgésica, anestésica e anti-inflamatória. (Pacher et al., 2006).

Foi em meados do século XVI que as sementes dessa planta foram trazidas para o Brasil por escravos africanos, principalmente de Angola, mais comumente negros que viviam em áreas rurais do Nordeste (Zuard, 2016).

Desde então, no século XX, as edições originais da Farmacopeia Portuguesa e do Brasil introduziram tinturas de cannabis, que detalham a síntese desta forma medicinal com as substâncias ativas presentes na planta (Pamplona, 2014).

3.2 O processo de envelhecimento no Brasil e a fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA)

O envelhecimento populacional no Brasil vem crescendo cada vez mais, resultando na redução das taxas de natalidade que vem ocorrendo desde os anos 60, e a diminuição progressiva das taxas de mortalidade, a partir do final da Segunda Guerra Mundial nos anos 40 (Paskulin & Vianna, 2007). A estimativa para 2050 é que haverá 226 idosos de 60 anos ou mais para cada 100 crianças e adolescentes (IBGE, 2010).

Com o aumento do envelhecimento da população, torna-se comum a incidência de algumas doenças neurodegenerativas como a Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer que afetam a funcionalidade das pessoas idosas. Estudos apontam que a dependência para o desenvolvimento das atividades diárias, tende a subir cerca de 5% na faixa etária de 60 anos, para cerca de 50% entre aqueles com 90 anos de idade ou mais, esses dados são maiores quando relacionados às doenças neurodegenerativas (Brasil, 2006)

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pela perda progressiva da memória e comprometimento cognitivo, é a causa mais comum de demência (Schneider, 2017). Esta patologia apresenta um perfil neurodegenerativo estimulado devido ao acúmulo de placas β -amiloides e a presença intracelular da proteína Tau hiperfosforilada em algumas partes do cérebro. É caracterizada por estresse oxidativo, gliose reativa (local onde há morte de neurônios), neuroinflamação e níveis de acetilcolina baixos devido à morte de neurônios colinérgicos (Silva, 2017).

A maioria das formas de DA são esporádicas (idiopáticas) e geralmente aparecem após os 65 anos de idade, entretanto uma pequena proporção (menor que 3%) é de origem hereditária (Watt & Karl, 2017).

É comum que os sintomas da DA inicialmente sejam confundidos com o processo comum de envelhecimento. Essa confusão faz com que a busca por orientação profissional seja adiada e conseqüentemente a doença pode ser diagnosticada tardiamente (Kojima et al., 2017).

3.3 A sintomatologia da doença de Alzheimer e os critérios clínicos de diagnóstico

É de grande importância reconhecer previamente os principais sintomas da DA, para que o tratamento possa ser mais efetivo para promover uma melhor qualidade de vida ao paciente. Os sinais podem ser classificados como motores e não motores. Os sintomas motores incluem tremor de repouso, acinesia e bradicinesia, rigidez muscular, redução na expressão facial e marcha parkinsoniana. Enquanto que os não motores incluem a depressão, alterações na qualidade da voz, alterações cognitivas e distúrbios autonômicos (Dias, 2003).

No entanto a maioria desses sintomas acontecem devido à perda gradual dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo. Sendo assim, regiões que necessitam de dopamina, como os gânglios da base, vão se tornando atrofiadas (Galvan, 2008).

A sintomatologia da DA pode ser representada em três fases ou estágios: inicial, intermediária e terminal. Na fase inicial há perda de memória recente e dificuldade progressiva nas atividades de vida diária (AVDs), essa fase dura de dois a quatro anos. A fase intermediária varia de dois a dez anos, com uma progressão crescente da perda da memória, dificuldades motoras, de raciocínio e linguagem e AVDs. No estágio terminal, há uma acentuada rigidez muscular, comprometendo significativamente o indivíduo portador, conduzindo a uma situação de fragilidade, estado vegetativo e adoção da posição fetal (Sales et al., 2011).

O diagnóstico de DA deve ser realizado por meio da aplicação de critérios clínicos padronizados, como os do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) e Diagnostic and Statistic Manual (DSM-IV). Esses dois sistemas apresentam valores similares quanto ao diagnóstico. Os critérios são preenchidos por uma anamnese rígida, com informações apropriadas e exame físico, além de avaliação cognitiva do paciente. (Jack et al., 2011).

Estudos neuropatológicos têm notado que alterações patológicas encontradas na DA podem se fazer presente em pessoas assintomáticas. Sendo assim, o emprego de biomarcadores pode detectar a doença não apenas em indivíduos assintomáticos, mas também em indivíduos com demência instalada (Jack et al., 2011). Os biomarcadores para a detecção de DA disponíveis atualmente possibilitam a detecção do peptídeo β -amiloidem e da proteína tau (Forlenza; Diniz & Gattaz, 2010).

O número de indivíduos portadores da DA ultrapassa 15 milhões em todo o mundo; nos Estados Unidos da América, existem 5,4 milhões de pessoas acometidas; 5,2 milhões são maiores de 65 anos (Association alzheimer, 2015). No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas são portadores da doença, embora a maioria delas ainda não possua o diagnóstico (Abraz, 2012).

3.4 Quais os tipos de tratamentos e como funcionam?

O tratamento multidisciplinar para o Alzheimer tem como objetivo tratar os sinais e sintomas da enfermidade com isto trazer resultados positivos para a vida dos pacientes. Seu resultado é a melhora na qualidade de vida, comportamento e psicológico dos portadores de DA (Bertazone et al., 2016).

Existe a terapia não farmacológica e farmacológica para o tratamento de pacientes portadores de DA. É fundamental que o tratamento não farmacológico seja realizado pelos pacientes com DA para que haja um aumento no funcionamento cognitivo e no bem-estar do paciente, permitindo-lhe um melhor processo de adaptação à doença, proporcionando a preservação por mais tempo possível de sua capacidade de desenvolver as atividades comuns diárias (Crippa; Loureiro & Gomes, 2016).

Algumas medidas de tratamento não farmacológicas são recomendadas também como forma de prevenção e promoção de saúde, em especial praticar exercícios físicos, e manter uma dieta com alimentação específica que auxilia no tratamento (Okamoto et al., 2011)

A terapia medicamentosa indica que os medicamentos mais utilizados são os anticolinesterásicos, cuja escolha se baseia na hipótese colinérgica (Costa et al., 2015). A acetilcolinesterase, degrada o neurotransmissor acetilcolina (ACh). Logo, os fármacos inibidores da acetilcolinesterase impedem que o neurotransmissor ACh se degrade e se faça presente nas sinapses colinérgicas (Golan, 2014).

Sendo assim, um fármaco anti colinesterásico retarda a degradação da ACh, fazendo com que o neurotransmissor passe mais tempo na fenda sináptica, dessa forma intensificando a transmissão colinérgica (Araújo; Santos & Gonsalves, 2016).

Com o avanço da pesquisa estudos evidenciam que os canabinoides (substâncias ativas da Cannabis sativa) são uma ótima opção terapêutica para indivíduos acometidos pela DA, uma vez que, conferem neuroproteção, por meio da diminuição dos efeitos relacionados ao acúmulo de placas β -amiloides de forma indireta (diminuído o estresse oxidativo, a neurodegeneração e a apoptose) e também de maneira direta, agindo sobre o processo do peptídeo (Reques, 2017).

Recentemente foi demonstrado que o Tetra-hidrocanabinil (THC) e seus análogos, atuam como inibidores competitivos da acetilcolinesterase (AChE), aumentando a disponibilidade sináptica de acetilcolina. Também tem a capacidade de estimular a expressão de neprilissina, uma protease capaz de degradar os peptídeos β -amiloides, consequentemente reduzindo a formação das placas (Alonso, 2019).

4. Considerações Finais

O envelhecimento populacional surge como consequência do aumento da expectativa de vida, influenciando no crescimento da população idosa da sociedade. Essa realidade é acompanhada pelo aumento de doenças degenerativas, entre

elas a Doença de Alzheimer. Sendo que, o tratamento medicamentoso disponível para esse problema de saúde não é capaz de regredir a doença, apenas controlar os seus sintomas.

Os estudos analisados nesta pesquisa bibliográfica relatam as vantagens do uso do canabidiol para o tratamento da Doença de Alzheimer, o que revela essa substância como possível alternativa terapêutica próspera para o tratamento dessa doença. Contudo, são necessários mais estudos e em seres humanos para, de fato, avaliar a segurança e eficácia do uso dos fitocanabinóides.

A pesquisa foi desenvolvida de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para formatação do artigo final, bem como irá seguir a norma brasileira regulamentadora (NBR) 6023 para referenciar as produções utilizadas. Além disso, o pesquisador se responsabiliza a respeitar os direitos autorais e de propriedade intelectual do material pesquisado.

A mesma desperta a atenção e possíveis estudos quanto ao tema e irá servir como incentivo para futuras pesquisas semelhantes. Para continuidade e aprofundamento sobre o assunto serão necessários, estudos complementares em pacientes que fazem o uso desse tratamento.

Agradecimentos

Agradecemos a todos que de forma direta ou indireta contribuíram para organização do presente estudo.

Referências

- Araújo, C. R. M., Santos, V. D. A., & Gonsalves, A. A. (2016). Acetilcolinesterase-AChE: uma enzima de interesse farmacológico. *Revista Virtual de Química*, 8(6), 1818-1834.
- Associação de Alzheimer. Fatos e números sobre a doença de Alzheimer de 2015. *Alzheimer's & Dementia*. v. 11, n. 3, p. 332-384, 2015.
- Atance, J. R., & Ruiz, J. F. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones*, 12(5), 19-30.
- Barros, M., Zamberlan, C., Gehlen, M. H., Rosa, P. H. D., & Ilha, S. (2020). Oficina de sensibilização ao acadêmico de enfermagem sobre o idoso com doença de Alzheimer: contribuições ao ensino. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 73.
- Bertazone, T. M. A., Ducatti, M., de Camargo, H. P. M., Batista, J. M. F., Kusumoto, L., & Marques, S. (2016). Ações multidisciplinares/interdisciplinares no cuidado ao idoso com Doença de Alzheimer. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, 17(1), 144-153.
- Brasil, IBGE. Instituto Brasileiro de geografia e Estatística). Evolução da razão de dependência da população, total e por grupos de idade específicos e índice de envelhecimento - Brasil - 1940-2050. Censo demográfico, v. 2010, 2010.
- Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional da Atenção Básica. Brasília, Serie Pactos pela Saúde, v. 4, 2006.
- Costa, R. D. F. D., Osorio-de-Castro, C. G. S., Silva, R. M. D., Maia, A. D. A., Ramos, M. D. C. B., & Caetano, R. (2015). Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20, 3827-3838.
- Crippa, A., Loureiro, F., & Gomes, I. (2016). Vulnerabilidade social na doença de Alzheimer: busca por Direitos. *Revista Latinoamericana de Bioética*, 16(1), 198-219.
- Dias, A. E., & Limongi, J. C. P. (2003). Tratamento dos distúrbios da voz na doença de Parkinson: o método Lee Silverman. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61, 61-66.
- Forlenza, O. V., Diniz, B. S., & Gattaz, W. F. (2010). Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC medicine*, 8(1), 1-14.
- Galvan, A., & Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of parkinsonism. *Clinical neurophysiology*, 119(7), 1459-1474.
- Golan, D., Tashjian Junior, A. H., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2009). Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. In *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia* (pp. xxiv-952).
- Hernández Alonso, M. (2019). Cannabinoides y la enfermedad de Alzheimer.
- Horta Reques, A. (2017). Inibidores de la acetilcolinesterasa: potencial de los cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- Jack, A. M. S. et al. Introduction recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 7(3): 263-269, 2011.

- Kojima, G. et al. Prevalência de fragilidade na doença de Alzheimer leve a moderada: uma revisão sistemática e meta-análise. *Current Alzheimer Research*, v. 14, n. 12, pág. 1256-1263, 2017.
- Kupczyk, P., Reich, A., & Szepietowski, J. C. (2009). Cannabinoid system in the skin—a possible target for future therapies in dermatology. *Experimental dermatology*, 18(8), 669-679.
- Okamoto, I. H. et al. Autoria: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia Academia Brasileira de Neurologia Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. 2011.
- Pamplona, F. A. (2014). Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis?. *Revista da biologia*.
- Paskulin, L. M., & Vianna, L. A. (2007). Perfil sociodemográfico e condições de saúde auto-referidas de idosos de Porto Alegre. *Revista de Saúde Pública*, 41(5), 757-768.
- Salles, A. C. S., Reginato, B. C., Pessalacia, J. D. R., & Kuznier, T. P. (2011). Conhecimento da equipe de enfermagem quanto aos cuidados com idoso portador da doença de alzheimer. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*.
- Schneider, L. (2017). Alzheimer's disease and other dementias: update on research. *The Lancet. Neurology*, 16(1), 4-5.
- Silva, M. L. L. (2017). Relatório de Estágio e Monografia intitulada" Cannabis: uso terapêutico em doenças neurodegenerativas." (Doctoral dissertation, Universidade de Coimbra).
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Watt, G., & Karl, T. (2017). In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease. *Frontiers in pharmacology*, 8, 20.
- Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52(5), 546-553.
- Zuardi, A. W. (2006). História da cannabis como medicamento: uma revisão. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 28, 153-157.