

O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura)

The use of Canabidiol compound in the treatment of Alzheimer's disease (literature review)

El uso de Canabidiol compuesto en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (revisión de la literatura)

Recebido: 27/06/2020 | Revisado: 28/06/2020 | Aceito: 30/06/2020 | Publicado: 12/07/2020

Michael Gabriel Agostinho Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6553-3962>

Centro Universitário do Vale do Ipojuca / Wyden, Brasil

E-mail: michaelgabrielscc1210@hotmail.com

Émerson Felipe Araújo Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7691-6208>

Centro Universitário do Vale do Ipojuca / Wyden, Brasil

E-mail: emersonfelipeab@gmail.com

Gabriela Rodrigues de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3368-6294>

Centro Universitário do Vale do Ipojuca / Wyden, Brasil

E-mail: gabriela.1limar@gmail.com

Gabriel Ferreira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7117-7290>

Centro Universitário do Vale do Ipojuca / Wyden, Brasil

E-mail: gwbrief@gmail.com

Pâmella Grasielle Vital Dias de Souza

Centro Universitário do Vale do Ipojuca / Wyden, Brasil

E-mail: pamella.souza@unifavip.edu.br

Resumo

A planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, possui cerca de 400 substâncias, dentre essas substâncias, 60 são tipos diferentes de canabinóides, dos quais dois se destacam pela sua finalidade terapêutica: o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Na doença de Alzheimer o CBD atua reduzindo o impacto da inflamação, acúmulo de

oxigênio e declínio das células cerebrais. O objetivo desse trabalho foi explicar sobre a utilização do composto canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer apontando a viabilidade de legalizar seu uso. O estudo foi desenvolvido através de revisão bibliográfica, em que foram consultados e analisados, em sua maioria, artigos científicos e livros em relação ao tema. Com a pesquisa do material coletado, foi possível observar que o tratamento farmacológico da DA pode ser definido por terapias específicas, abordagem profilática, tratamento sintomático e terapia complementar.

Palavras-chave: Alzheimer; Canabidiol; Alternativa terapêutica; Uso medicinal; Legalização.

Abstract

A *Cannabis sativa* plant, popularly known as marijuana, has about 400 substances, among these substances, 60 different types of cannabinoids, of which two are highlighted by their therapy: tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). Alzheimer's disease or CBD works with impact or inflammation, increased oxygen and declined brain cells. The aim of this work was to explain how to use cannabidiol compound in the treatment of Alzheimer's disease, changing the feasibility of legalizing its use. The study was developed through a bibliographic review, in which most scientific articles and books were consulted and analyzed in relation to the theme. With a search of the collected material, it was possible to observe that the pharmacological treatment of AD can be defined by specific therapies, prophylactic approach, symptomatic treatment and complementary therapy.

Keywords: Alzheimer's; Cannabidiol; Therapeutic alternative; Medical use; Legalization.

Resumen

Una planta de cannabis sativa, conocida popularmente como marihuana, tiene alrededor de 400 sustancias, entre estas sustancias, 60 tipos diferentes de cannabinoides, de los cuales dos se destacan por su terapia: tetrahydrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). La enfermedad de Alzheimer o CBD funciona con impacto o inflamación, aumento de oxígeno y disminución de las células cerebrales. El objetivo de este trabajo fue explicar cómo usar el compuesto de cannabidiol en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, cambiando la viabilidad de legalizar su uso. El estudio fue desarrollado a través de una revisión bibliográfica, en la cual la mayoría de los artículos y libros científicos fueron consultados y analizados en relación con el tema. Con una búsqueda del material recogido, fue posible observar

que eltratamiento farmacológico de la EA se puede definir mediante terapias específicas, enfoque profiláctico, tratamiento sintomático y terapia complementaria.

Palabras clave: Alzheimer; Cannabidiol; Alternativa terapêutica; uso médico; legalización.

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) consiste em um transtorno neurodegenerativo progressivo que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória. Caracteriza-se pela piora progressiva dos sintomas, os quais incluem comportamentos motores inadequados, psicoses, mudanças na personalidade, e, conseqüentemente, na qualidade de vida. Sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais, tais como, depressão, ansiedade, agitação, apatia e alucinações, também podem ser verificados. A doença de Alzheimer não tem cura, mas pode ser tratada (Couto, 2019).

Atualmente, os inibidores das colinesterases (I-ChE) são as principais drogas utilizadas para o tratamento específico da doença de Alzheimer, 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 inibidores da colinesterase 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 (Fernandes, 2017).

A utilização de inibidores da colinesterase é apenas uma das abordagens farmacológicas possíveis para o tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer. Estudos têm demonstrado o potencial que o composto canabidiol têm no tratamento da DA. O canabidiol (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. Pesquisas mostram que alguns dos canabinóides reduzem o acúmulo de beta-amilóide e a inflamação do cérebro que ocorre na doença de Alzheimer. Desta forma, acredita-se no potencial apoio no tratamento da doença. Pesquisas em camundongos, previamente induzidos à DA, submetidos ao tratamento com canabidiol, demonstraram a redução de perda cognitiva e demência (Pitanga, *et al.*, 2018).

O uso deste composto é feito através do medicamento, o óleo de cânhamo, rico em canabidiol, e foi aprovada regras para comercialização pela Agência Nacional de Vigilância

Sanitária do Brasil (ANVISA) em novembro 2016. Tal fato constitui um avanço no tratamento de doenças que podem ser limitadas ou uma melhora do quadro clínico mediante o uso de tal composto (Souza, 2017).

Vale ressaltar a importância de novos métodos de tratamento para o mal de Alzheimer que é uma doença que vem crescendo esporadicamente devido ao aumento da longevidade. Os medicamentos atuais são caros e muitas vezes inacessíveis, mesmo com a distribuição pelo SUS. Além dos fármacos comumente empregados na terapia, estudos têm demonstrado o grande potencial terapêutico do composto canabidiol, atuando na recuperação da memória, melhora na cognição e comportamento, agindo como protetor do sistema nervoso e limitando o processo neurodegenerativo verificado na doença de Alzheimer. A utilização do canabidiol 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).

Objetivo deste trabalho é realizar uma abordagem sobre a utilização do composto canabidiol (derivado da planta *Cannabis sativa*) no tratamento da doença de Alzheimer.

2. Metodologia

Trata de um estudo analítico e descritivo. A busca dos artigos foi realizada entre o mês agosto de 2019 a agosto de 2020 na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no Scientific Electronic Library Online (Scielo), EBSCO, 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 o DeCS: “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 doença de Alzheimer, e o uso de Canabidiol como intervenção terapêutica, publicados em português ou inglês, possuindo texto completo, disponível, gratuito e ter sido publicado entre 2013 a 2020. Foram excluídos artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão e que se encontravam em duplicidade nas bases de dados pesquisadas.

Após leitura e avaliação inicial dos títulos e dos resumos, as publicações que se adequaram aos critérios definidos para a pesquisa foram selecionadas e lidos na íntegra. Após a leitura das publicações na íntegra, prosseguiu-se com a análise e organização das temáticas.

Nas bases de dados pesquisadas foram encontrados 36.500 artigos que tratasse sobre a temática central: “Doença de Alzheimer”, como critérios de exclusão, foi aplicado um filtro, o qual permitiu a exclusão de artigos publicados em anos anteriores ao tempo determinado, outro método de seleção foi aplicado para artigos publicado apenas nos idiomas: português, inglês e espanhol. Após aplicação dos filtros, restaram 32 artigos selecionados. Além desses artigos foi selecionado o site do Planalto Central.

3. Resultados e Discussão

Desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA)

A Doença de Alzheimer (DA) é classificada como um transtorno neurodegenerativo e progressivo que pode ser fatal e que se manifesta pela deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos, além de alterações comportamentais (Gontijo, 2017).

A etiologia desse grupo de patologia ainda não é totalmente reconhecida, mais há evidencias que seja geneticamente determinada. A Doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência neurodegenerativa em pessoas de idade, sendo responsável por mais da metade dos casos de demência nessa população. O desenvolvimento dessa patologia se inicia quando se instala o processamento de certas proteínas do sistema nervoso central começa a desenvolver as atividades fisiológicas de forma inapropriada. Onde se inicia a desenvolver, fragmentos de proteínas mal cortadas, que são tóxicas dentro dos neurônios e entre os espaços que existem entre eles. Em decorrência da toxicidade, ocorre a perda progressiva de neurônios em determinadas regiões do sistema nervoso central, mais especificamente no hipocampo, que controla a memória, e o córtex cerebral, essencial para a linguagem, o raciocínio, a memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamento abstrato (Monteiro, *et al.*, 2019).

Ainda não se tem um tratamento curativo para o Alzheimer, entretanto no Brasil, nos centros de referências de tratamento para doenças neurodegenerativas do sistema único de saúde (SUS), são oferecidos tratamentos paliativos multidisciplinar, com medicamentos, os quais possuem a finalidade de retardar a evolução dos sintomas (Gatto, 2020).

Segundo Dias, (2017), A doença de Alzheimer costuma evoluir para vários estágios de forma lenta e inexorável, ou seja, não existem nenhum método de tratamento ofertado que possua o feito para barrar o avanço da doença. A partir do diagnóstico, a sobrevida média das

peças acometidas por Alzheimer oscila entre 8 a 10 anos. O quadro clínico costuma ser dividido em quatro estágios, conforme estar descrito na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1: Progressão da Alzheimer.

Estágios	Formas	Características
Estágio 1	Forma inicial	Alterações na memória, na personalidade e nas habilidades visuais e espaciais.
Estágio 2	Forma moderada	Dificuldade para falar, realizar tarefas simples e coordenar movimentos. Agitação e insônia
Estágio 3	Forma grave	Resistência à execução de tarefas diárias. Incontinência urinária e fecal. Dificuldade para comer. Deficiência motora progressiva.
Estágio 4	Terminal	Restrição ao leito. Mutismo. Dor à deglutição. Infecções intercorrentes.

Fonte: próprios autores.

Terapias utilizadas na DA

O tratamento farmacológico da DA pode ser definido em quatro níveis:

- 1 - Terapêutica específica, que tem como objetivo reverter processos patofisiológicos que conduzem à morte neuronal e à demência;
- 2 - Abordagem profilática, que visa a retardar o início da demência ou prevenir declínio cognitivo adicional, uma vez deflagrado processo;

3 - Tratamento sintomático, que visa restaurar, ainda que parcial ou provisoriamente, as capacidades cognitivas, as habilidades funcionais e o comportamento dos pacientes portadores de demência;

4 - Terapêutica complementar, que busca o tratamento das manifestações não-cognitivas da demência, tais como depressão, psicose, agitação psicomotora, agressividade e distúrbio do sono.

O tratamento da DA é feito de forma farmacológica, onde são utilizados inibidores das colinesterases (I-ChE) e seu uso baseia-se no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença, onde este acontece devido à morte maciça de neurônios colinérgicos em regiões do cérebro relacionadas à memória, e visa o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase. Têm efeito sintomático discreto sobre a cognição, algumas vezes beneficiando também certas alterações não-cognitivas da demência (Pereira, et al.,2018).

No âmbito do Ministério da Saúde, o tratamento da DA é feito através do medicamento Rivastigmina adesivo transdérmico. Este tratamento está previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) desta condição clínica, que além do adesivo, preconiza o uso de medicamentos como donepezila, galantamina, rivastigmina e memantina. “A rivastigmina já era oferecida por via oral, porém tinha o inconveniente de causar alguns desconfortos gastrointestinais no paciente, como náusea, vômito e diarreia. Para tentar diminuir esses efeitos indesejáveis, foi incorporada essa nova apresentação, que será indicada pelo médico que acompanha o paciente. Além disso, os pacientes com Alzheimer, podem tomar mais medicamentos ou menos que a quantidade prescrita, devido ao esquecimento” (Araújo, et al.,2019).

O uso do galantamina e donepezila no tratamento da DA, está diretamente relacionado ao fato de ambos serem inibidores reversíveis da I-ChE, respectivamente de duração intermediária e longa. Um dos fármacos previamente utilizados era o metrifonato, onde este teve os seus estudos clínicos descontinuados, devido à sua toxicidade. A inibição das colinesterases pela rivastigmina é classificada como pseudo-irreversível, uma vez que ocorre dissociação temporal entre seus parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. A interação da enzima com a rivastigmina, na fenda sináptica, leva à formação de um produto de clivagem fenólico com atividade farmacológica mínima e rápida excreção, além de um complexo carboxilado com a enzima, que impede a hidrólise da acetilcolina, por inibição

competitiva e duradoura, porém reversível. Com isso, os efeitos inibidores perduram após a eliminação da droga-mãe e seus metabólitos, reduzindo assim os riscos de interações medicamentosas (Sadock, et al.,2018).

A memantina é um antagonista não-competitivo de receptores NMDA, aminoácido responsável pela ativação de receptores ionotrópicos, conhecidos também como receptores glutamatérgicos, permitindo sua ativação fisiológica durante os processos de formação da memória, porém bloqueando a abertura dos canais e sua ativação patológica (Borges et al., 2017).

Essa propriedade deve-se aos efeitos rápidos, voltagem-dependentes, das interações da memantina com os receptores NMDA. Em condições fisiológicas, a memantina exerce ação semelhante aos íons magnésio. A memantina bloqueia os receptores NMDA no estado de repouso e, assim como o magnésio, é deslocado de seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica, em contrapartida, não se desprende do receptor na vigência de ativação patológica (Barbosa, et al.,2020).

Essas propriedades conferem à memantina uma ação neuroprotetora contra a ativação excitotóxica de receptores de glutamato. O cloridrato de memantina é aprovado pela ANVISA para DA moderada a grave. É seguro e eficaz na diminuição da deterioração característica da doença, conforme análises recentes, apresentando benefícios significativos na cognição, estado mental e atividades da vida diária. A forma de apresentação desse fármaco pode ser encontrada em comprimidos revestidos de 10 mg e 20 mg e a dose recomendada é de 20 mg ao dia, visto que a absorção de memantina no trato gastrointestinal leva ao pico de disponibilidade sérica entre três e oito horas (Emik, *et al.*,2016).

Antioxidantes também podem ser abordados como alternativa terapêutica para a DA. “Inúmeros estudos apresentaram evidências de que o estresse oxidativo, através da formação de radicais livres de oxigênio, pode contribuir para a patogenia da DA, o que justificaria o emprego de substâncias antioxidantes. Desse modo, a vitamina E (α -tocoferol) em doses altas (1.000 UI duas vezes ao dia) e a selegilina (10 mg ao dia) têm sido empregadas como adjuvantes do tratamento da DA. Embora não proporcionam melhora objetiva da cognição, entretanto, podem retardar a evolução natural da doença, exercendo um suposto efeito neuroprotetor (Fernandes, 2017).

Apenas um estudo realizado com metodologia adequada demonstrou benefício do uso da vitamina E na DA. Nesse mesmo estudo, os autores demonstraram algum benefício do uso da selegilina, embora mais modesto do que o observado para a vitamina E. Contudo, a revisão

sistemática dos estudos realizados com antioxidantes no tratamento da DA não sustentam esses benefícios(Fernandes, 2017).

Outra abordagem terapêutica sendo estudada pela indústria farmacêutica, juntamente com os centros de pesquisa, é o uso do canabidiol, visto que este é um fito canabinóide não psicoativo que demonstrou propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes *in vitro*. Assim, é investigada como uma possível opção de tratamento multifuncional para a DA.

A eficácia do Canabidiol

Segundo um estudo realizado por Watt (2017), o CBD mostra resultados na redução ou remoção no impacto da inflamação, acúmulo de oxigênio e declínio das células cerebrais, como pode ser verificado em um estudo *in vivo* realizado em camundongos.

Células cerebrais de pacientes portadores do Alzheimer, geralmente mostraram um caminho de rápido declínio e destruição. A capacidade do CBD de mimetizar alterações causadas pela DA, com práticas laboratoriais que quando aplicadas podem reverter e/ou impedir a progressão da doença (Cardoso, 2019).

Um estudo *in vivo* descreveu efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores em um modelo de DA, onde camundongos foram injetados intrahipocampo com “ human $\text{A}\beta_{42}$ e depois tratados diariamente com injeções intraperitoneais (ip) de CBD (2,5 ou 10mg/kg) por 7 dias. Os resultados deste estudo demonstraram que o CBD foi capaz de inibir a expressão do mRNA da proteína ácida glial fibrilar ácida (GFAP) e da própria proteína. O GFAP é o marcador mais conhecido de astrócitos ativados e acredita-se ser uma das características da gliose reativa. Para ser melhor compreendido é importante entender que a gliose é um evento que ocorre no sistema nervoso central em consequência a qualquer dano tecidual, e pode ser definida como um crescimento anormal, por hiperplasia e/ou hipertrofia, de astrócitos, microglia, e, talvez numa extensão qualitativamente diferente, oligodendrócitos. Portanto, esses resultados sugerem que o CBD é capaz de reduzir A β - gliose reativa induzida (Watt, 2017).

Além disso, o CBD reduziu a iNOS e interleucina- 1 β (IL- 1 β) expressão proteica e o NO (óxido nítrico) e IL-1 relacionados β lançamento. O NO é um radical livre e importante em condições neuroinflamatórias e neurodegenerativas, que incluem acelerar a nitratação de proteínas e aumentar a hiperfosforilação da tau.NO e IL-1 β são algumas substâncias ativas liberadas por A β - micróglia estimulada e, portanto, foram identificadas como potenciais moduladores do dano neuronal. (Menezes, 2018).

IL-1 β está envolvido no ciclo de citocinas responsável pela neurodegeneração, pela síntese e processamento de Proteína Precursora de Amilóide (APP), pela ativação de astrócitos e pela superexposição de iNOS e superprodução de NO. Dados *in vitro* mostram que o CBD pode reduzir a expressão da proteína iNOS e a liberação de NO como resultado de sua capacidade de resgatar o Wnt/ β - via da catenina, que desempenha um papel na hiperfosforilação da Tau (Watt, 2017).

Os efeitos antiinflamatórios e neuroprotetores do CBD foram posteriormente investigados em um modelo de rato de inflamação da neuroproteína relacionada a DA. Foi observado nesse estudo e avaliado o envolvimento dos receptores ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR) nos efeitos terapêuticos do CBD, como os receptores de PPAR- γ aumentam consideravelmente em pacientes com DA (FDA, 2015). Em ratos adultos do sexo masculino foram inoculados no hipocampo, *human A β -42*, em seguida, tratados com Canabidiol (10mg/kg), com a presença ou ausência de um PPAR- γ ou PPAR- α antagonista do receptor por 15 dias. Canabidiol reduziu o Alzheimer de forma dependente da dose β - expressão induzida de iNOS, GFAP, proteína B de ligação ao cálcio S100 (S100B) e anticorpos p50 e p56 em astrócitos de ratos (Ferrer, 2014).

O CBD tem sua capacidade de reduzir a gliose reativa e é ainda mais enfatizada pela inibição da S100B. A S100B é caracterizada como uma neutrofina derivada de astrogliol que possui um papel importante no ciclo da citocina pró-inflamatória e na promoção da APP para clivar A β 42, também possui envolvimento com o bloqueio de Wnt/ β - via catenina, sendo assim, inibindo a hiperfosforilação da tau, em células nervosas saudáveis. A proteína tau ajuda na formação de microtúbulos em formas cilíndrica, importantes para a comunicação entre os neurônios. No Alzheimer, esta proteína age de forma inadequada, desorganizada e destruindo os microtúbulos, impedindo a comunicação entre os neurônios (Bedse, *et al.*, 2015).

Ademais, com a redução da expressão dos anticorpos p50 e p56 indicam o poder de atuação e inibição do CBD para a NF – kB e, então, destaca a responsabilidade dos PPAR- γ e NF-kB nas propriedades anti-inflamatórias do CBD. Então o estudo revela que o CBD conseguiu ser capaz de restaurar CA1, neurônios piramidais com semelhança as mesmas dos ratos, além de ter sido capaz de reduzir a gliose e reparou a neurogênese no giro dentado (Bettens, 2013).

Países que fazem uso do Canabidiol e quais as perspectivas para o Brasil

Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (2012), *Cannabis sativa* conhecida popularmente como maconha é uma substância ilícita muito consumida no mundo. Países como Portugal, Espanha, Canadá, Uruguai, Estados Unidos da América, Holanda e Israel, e outros, legalizaram a maconha e fazem uso de suas propriedades terapêuticas. Após muitos estudos sobre a maconha, os efeitos terapêuticos da planta, foram descobertos. Ela possui cerca de 400 compostos químicos, contando com 60 canabinóides, que são princípios ativos específicos (Monteiro, 2014).

Entre os canabinóides produzidos pela *Canabis*, dois destacam-se por suas propriedades medicinais: o tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) que vem recebendo atenção desde que o senhor Ivo Suzin, senhor de 59 anos e portador da Doença de Alzheimer (DA), conseguiu o direito de cultivá-la para fins terapêuticos. (Rasmussen, 2015).

Segundo Perfeito (2018), outra questão relevante correlacionada à legalização da *Cannabis* medicinal é uma perceptível queda no número de overdose por opiáceos. Medicamentos para a dor, como a morfina, podem ser letais quando administradas de forma errada, enquanto que a maconha popularmente conhecida tem praticamente zero risco de overdose, por ser menos tóxica ao organismo humano. Os três principais países em que o uso terapêutico da cannabis já foi aprovado:

1. Estados Unidos

Hoje, cerca de 20 estados, o distrito de Columbia tem regras efetivas que permitem o consumo da planta de diversos modos, mediante uma prescrição médica. Além do mais, outros 10 estados já liberaram o uso da *Cannabis* para fins terapêuticos ou ainda oferecem um programa de pesquisa do qual é possível fazer parte (De Jesus, *et al.*, 2017).

2. Uruguai

Em dezembro de 2013 o presidente José Mujica assinou determinada lei que tornava legal o consumo e o cultivo de maconha para fins medicinais e também recreativos no Uruguai. Desde então as pessoas residentes no país teriam direito a se cadastrar em um banco de dados e comprar a planta diretamente de produtores regulados pelo Estado (Carneiro, 2018).

O motivo que levou Mijuca a assinar a lei foi à possibilidade de redução do narcotráfico, além do mais ele também espera a diminuição da violência com a arrecadação de impostos sobre a droga.

3. Israel

Em Israel, a droga é proibida, mas desde o ano de 1992, pessoas que sofrem com determinadas doenças podem fazer o uso de remédios que possuem substâncias da *Cannabis*. Uma estimativa é que 20 mil pessoas tenham acesso à maconha, que é comercializada não só na forma de flores, para serem fumadas, mas também como óleo, e alguns alimentos como o chocolate (Carneiro, 2018).

O país é responsável por parte das pesquisas farmacêuticas relacionadas a maconha e considerado o líder nas pesquisas envolvendo a planta. De acordo com pesquisas realizadas no ano de 2013, 75% dos israelenses são a favor da legalização da droga para fins medicinais (Elwanger, *et al.*, 2016).

E no Brasil?

No Brasil, desde 2006, não há mais pena de prisão prevista para usuários de drogas. A chamada Lei de Drogas (Lei 11.343/2006) endureceu as penas para traficantes e suavizou para usuários. O artigo nº 66 da Lei nº 11.343/06, que incrimina a compra, guarda e o porte de substâncias ilícitas é uma norma penal em branco. Cabendo por tanto a Secretaria de Vigilância Sanitária (ANVISA), e do Ministério da Saúde especificar quais substâncias são ilícitas (Brasil, 2006).

Um importante laboratório farmacêutico paranaense conhecido com Prati-Donaduzzi recebeu autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em abril e já avançou bastante na produção da *cannabis* sintética com o presente plano de investir cerca de 650 milhões de reais até o ano de 2023. Serão em torno de 23 soluções para tratar doenças como o Alzheimer e irá abrir novas portas para a companhia dos mercados internacionais. Prevê que a regulamentação do uso medicinal é um passo importante na reforma da política de drogas quanto à *Cannabis* e que sua descriminalização não significa legalizar o seu uso, mas sim, retirar o caráter criminal de condutas em relação à droga (Chagas, 2016).

Diante disso, nos últimos anos, tem-se discutido bastante sobre a legalização da maconha no Brasil. O assunto tomou grandes proporções nas ruas e na mídia, até sua chegada

ao Congresso Nacional Brasileiro no ano de 2014 com o projeto de Lei (PL) nº. 7270/14. O projeto possui similaridade com a busca pelo cultivo e a comercialização da maconha. (Brasil, 2014).

Vale ressaltar que a maconha foi à droga escolhida por ser considerada, em muitas nações, leve e de elevado consumo. Além disso, impulsionado pelos comprovados efeitos terapêuticos, o caminho encontrado foi permitir o uso dessa droga também com o objetivo de tratar pacientes que tiveram essa medicação prescrita por seus médicos. É importante salientar que são necessários mais estudos para determinar a eficácia dos tratamentos com derivados da *Cannabis* em longo prazo e em um grupo maior de pessoas. No entanto, os resultados atuais já fornecem uma nova perspectiva e uma nova opção para tratar a condição.

4. Considerações Finais

O mal de Alzheimer é uma doença que vem crescendo desenfreadamente, devido ao aumento da longevidade. Os medicamentos atuais são caros e muitas vezes inacessíveis, mesmo com a distribuição pelo SUS. Além dos fármacos comumente empregados na terapia, estudos têm demonstrado o grande potencial terapêutico do composto canabidiol na recuperação da memória, melhora na cognição e comportamento, atuando como protetor do sistema nervoso, limitando o processo neurodegenerativo verificado na doença de Alzheimer. A utilização do canabidiol 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.

Referências

Agência Brasil. Anvisa libera prescrição de maconha medicinal 2016. Disponível em: <https://ultimosegundo.ig.com.br/brasil/2016-03-21/anvisa-libera-prescricao-de-maconha-medicinal.html>. Acesso em: 18 set. 2016.

Araújo, T. P., et al. Doença de Alzheimer mecanismos moleculares e tratamento farmacológico: uma revisão. 2019. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/8312/1/THAIN%20PEREIRA%20DE%20ARAUJO%20-%20TCC%20FARM%20CIA%202019.pdf>

Barbosa, F. O., et al. Doença de Alzheimer e o uso de memantina: Uma revisão da literatura/Alzheimer's Disease And The use of memantine: A literature review. Brazilian Journal of Health Review, 3(2), 2415-2425, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/8132>

Bedse, G., et al. O papel da sinalização endocanabinóide nos mecanismos moleculares da neurodegeneração na doença de Alzheimer. Journal of Alzheimer's Disease, 43(4), 1115-1136, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/265019450_The_Role_of_Endocannabinoid_Signaling_in_the_Molecular_Mechanisms_of_Neurodegeneration_in_Alzheimer's_Disease

Bettens, K., Slegers, K., Van Broeckhoven, C. Insights genéticos na doença de Alzheimer. The Lancet Neurology, 12(1), 92-104, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23237904/>

Borges, L. T. N. Estudo eletroencefalográfico e comportamental da cetamina em um modelo de depressão-símile induzido por dexametasona em ratos. 2017. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/24597/1/2017_dis_ltnborges.pdf

Brasil. Lei nº 11.343/2006, de 23 de agosto de 2006. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/111343.htm Acesso em: 25 ago. 2016. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/111343.htm

Brasil. Projeto de lei Nº 7270/14 do Deputado Jean Wyllys. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=608833> Acesso em: 14 ago. 2016. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=608833>

Cardoso, S. R. Canabidiol: estado da arte e os caminhos para a regulamentação no Brasil. 2019. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/49582/1/2019_dis_srcardoso.pdf

Carneiro, D. A. Uso Medicinal de Cannabis Sativa. 2018. Disponível em: <http://repositorio.aee.edu.br/bitstream/aee/562/1/Monografia%20-%20Daniel%20Alves.pdf>

Chagas, T. Projeto de legalização da maconha de Jean Wyllys é arquivado; Deputado tenta reverter decisão 2015. Disponível em: <https://noticias.gospelmais.com.br/projeto-legalizacao-maconha-jean-wyllys-arquivado-74259.html>. Acesso em: 21 set. 2016. Disponível em: http://revistahumanidades.com.br/arquivos_up/artigos/a147.pdf

Couto, M. S. B. O Teste de Neuf Images 93: estudo preliminar de validade e dados normativos numa amostra portuguesa de idosos analfabetos e com baixo nível de escolaridade. 2019. Disponível em: <https://repositorio.cespu.pt/handle/20.500.11816/3049>

De Falco, A., et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quim. Nova*, 39(1), 63-80, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422016000100063&script=sci_abstract

De Jesus, A. C. J., et al. Legalização da maconha para fins medicinais. *Revista Do Curso De Direito Do Centro Universitário Brazcubas*, 1(1), 2017. Disponível em: <https://revistas.brazcubas.br/index.php/revdubc/article/view/247/399>

Dias, M. D. Envelhecimento cognitivo e memória: a doença de Alzheimer em foco. 2017. Disponível em: <https://repositorio.unisc.br/jspui/bitstream/11624/2578/1/M%C3%A1rcia%20Denise%20Dias.pdf>

Ellwanger, G. A., et al. Entre a droga e o remédio: uma análise do debate sobre a regulamentação da maconha no Brasil. 2016. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/12319/DIS_PPGCS_2016_ELWANGER_GUILHERME.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Emik, U., Et al. Efeitos da memantina sobre a recuperação, funções cognitivas e dor após a anestesia com propofol. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 66(5), 485-491, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709415001725>

FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Cannabidiol: Barriers to Research and Potential Medical Benefits. 24 de junho de 2015. Disponível em: <https://doity.com.br/media/doity/submissoes/5da52a44-ca28-44ca-94ed-5b7143cda1d7-conexao-unifametro-2019pdf.pdf>

Fernandes, A. P. H. (Poli) medicação e desempenho em testes psicométricos no adulto idoso diagnosticado com depressão. 2017. Dissertação de Mestrado. Disponível em: https://eg.uc.pt/bitstream/10316/83765/1/Tese%20FFUC_Patricia%20Fernandes_v14Sep2017_PF.pdf

Fernandes, M. L. Investigação da toxicidade pré-clínica e possíveis mecanismos de ação central do timol em camundongos: estudos neuroquímicos e participação do estresse oxidativo. 2017. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/38118/1/2017_mlfernandes.pdf

Ferrer, I. Canabinóides no tratamento da doença de Alzheimer: caminhando em direção à clínica. *Fronteiras em farmacologia*, 5, 37, 2014. Disponível em: https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA1_ID1561_02052017185702.pdf

Gatto, C. Prevalência de sobrecarga em cuidadores de idosos assistidos na atenção básica de saúde. 2020. Disponível em: https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/3601/1/TCR_Camila%20Gatto.pdf

Gontijo, F. E. K., & Pascale, M. A. Ergonomia como Recurso Terapêutico para Acometidos de Doença de Alzheimer: Estudo de Caso sobre Adequação de Mobiliário. *Revista Ação Ergonômica*, 11(1), 2017. Disponível em: <http://www.abergo.org.br/revista/index.php/ae/article/view/687/275>

Menezes, A. P. M. Biomonitoramento Tóxico genético em Sangue Periférico de Pacientes com Gastrite em Terapia com Omeprazol. 2018. Disponível em: <https://docplayer.com.br/90247596-Biomonitoramento-toxicogenetico-em-sangue-periferico-de-pacientes-com-gastrite-em-terapia-com-omeprazol.html>

Monteiro, A. C. L., et al. Mecanismo de ação e principais limitações da terapêutica das demências. 2014. Dissertação de Mestrado. Disponível em: <http://recil.ulusofona.pt/bitstream/handle/10437/9900/ana%20monteiro%20tese%20entregue%20dia%2013%20de%20maio.pdf?sequence=1>

Monteiro, M. Uso medicinal da maconha no Brasil fica mais próximo. <https://gauchazh.clicrbs.com.br/saude/vida/noticia/2014/05/Uso-medicinal-da-maconha-no-Brasil-fica-mais-proximo-4503232.html> Acesso em: 24/11/2016. Disponível em: <https://gauchazh.clicrbs.com.br/saude/vida/noticia/2014/05/Uso-medicinal-da-maconha-no-Brasil-fica-mais-proximo-4503232.html>

Pereira, G. S. O., Felipe, S., Limberger, J. B. Uso racional de psicofármacos em pessoas idosas com doença de Alzheimer. *Disciplinarum Scientia| Saúde*, 19(1), 25-41, 2018. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/2426/2109>

Perfeito, N., et al. A influência das Convenções Internacionais e do proibicionismo na política de drogas incorporada pela legislação penal brasileira. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/187981/TCC%20-%20Nicolas%20PerfeitoFINAL.pdf?sequence=1>

Pitanga, T. N., et al. Avanços farmacológicos para o tratamento/retardo da doença de alzheimer. SEMOC-Semana de Mobilização Científica-Alteridade, Direitos Fundamentais e Educação, 2018. Disponível em: <http://ri.ucsal.br:8080/jspui/bitstream/prefix/1188/1/Avan%3%a7os%20farmacol%3%b3gicos%20para%20o%20tratamento/retardo%20da%20doen%3%a7a%20de%20alzheimer.pdf>

Rasmussen, B. O que mudou nos países que decidiram regulamentar a maconha medicinal – Julho/2015 – Disponível em: <http://www.hypeness.com.br/2015/07/quais-foram-os-impactos-do-uso-medicinal-da-maconha-nos-paises-que-o-legalizaram>

Sadock, B. J., Sadock, V. A., Sussman, N. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock-6. Artmed Editora, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbp/v24n2/a15v24n2.pdf>

Sousa, B. M. Abordagem terapêutica na doença de Alzheimer. 2017. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/10408/1/Tese.pdf>

Watt, G., & Tim, Kl. “*In vivo* Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease.” *Frontiers in pharmacology* 8(20). 3 Feb. 2017, doi:10.3389/fphar.2017.00020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/313270567_In_vivo_Evidence_for_Therapeutic_Properties_of_Cannabidiol_CBD_for_Alzheimer's_Disease

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Michael Gabriel Agostinho Barbosa – 20%

Émerson Felipe Araújo Barros – 20%

Gabriela Rodrigues de Lima – 20%

Gabriel Ferreira da Silva -20%

Pamella Grasielle Vital Dias de Souza – 20%