



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS SOCIAIS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DO CURSO DE ENFERMAGEM

Gabrielly de Castro Araújo

**Uso de *cannabis* para o tratamento de pacientes com doença
de Alzheimer: revisão narrativa**

Goiânia – GO

2021

Gabrielly de Castro Araújo

**USO DE CANNABIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES
COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso II, apresentado ao Curso de Graduação em Enfermagem da PUC Goiás como critério de avaliação parcial e aprovação para o Trabalho Final de Conclusão de Curso.

Linha de pesquisa: Teorias, métodos e processos de cuidar em saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho

Goiânia-GO
2021

Sumário

Resumo	4
Introdução	4
Justificativa	7
Objetivo.....	9
Método.....	9
Resultados	100
Discussão:	20
Conclusão	22
Bibliografia:	233

Resumo

Introdução: O termo demência é definido como um transtorno neuro cognitivo que está relacionado ao prejuízo da memória, e a mais comum é a doença de Alzheimer (DA). Atualmente os canabinoides mostram uma alternativa para o tratamento da doença; por terem efeitos colaterais reduzidos, a cannabis atua na etiologia da doença retardando os sintomas. **Objetivo:** Questionar se o derivado da *Cannabis* tem ação terapêutica para o tratamento da Doença de Alzheimer. **Metodologia:** Busca de artigos científicos nas bases de dados scielo, pubmed, google scholar, lilas BVS e capes **Conclusão:** Conclui - se que o uso da cannabis quando usada em doses baixa é eficaz para o tratamento da doença. De forma precoce o resultado é mais eficaz do que quando o seu início é tardio. A associação do THC com o CBD demonstrou maior eficácia no tratamento da DA, do que quando a administração for isolada. Apesar da existência de muitos estudos sobre os efeitos terapêuticos da cannabis no tratamento da DA; ainda temos um longo caminho de estudos e pesquisas para percorrer. A busca por um tratamento eficaz que rege melhorar a qualidade de vida daqueles que tem sua saúde prejudicada pela DA é ainda uma questão delicada, mas não impossível.

Palavras chaves: Alzheimer; Cannabis; Tratamento.

Introdução

O termo demência vem do latim: que (significa falta) e mens (significa mente); e é definida como um transtorno neurocognitivo que está caracterizado como um prejuízo na memória, acompanhado por outra função cognitiva prejudicada, como por exemplo: linguagem, praxia (dificuldade de realizar gestos), gnosia (dificuldade de reconhecer objetos) ou funções executivas, comprometendo o funcionamento normal do organismo trazendo dificuldades ocupacionais e sociais (BITENCOURT, *et al.*, 2018). Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que em 2015 a demência afetou 47 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que este número poderá chegar a 75 milhões em 2030 e 132 milhões em 2050 (LAGINESTRA *et al.*, 2021; OMS, 2017).

Dentre as doenças relacionadas com a perda cognitiva, a Doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente no mundo, chega a ser 50 a 70% dos casos de demência, onde a maioria dos casos começa após os 65 anos de

idade. Foi feito um estudo em um hospital privado no sul do Brasil com 760 pacientes com predomínio do sexo feminino, para conhecer a prevalência das demências, a faixa etária mais acometida foi de 71 a 80 anos sendo 29,4% dos casos, a demência foi diagnosticada em 68,8% dos pacientes, tendo sido a doença de Alzheimer confirmada em 48,9% dos casos, demência vascular em 11,3% e mista em 7,8%. A prevalência de demência foi de 3% aos 70 anos e de 25% aos 85 anos a distribuição entre os sexos mostrou demência mais frequente em mulheres (59,6%) do que em homens (40,4%) (ARAUJO, *et al.* 2015; SOUZA *et al.*, 2020)

A DA é uma doença degenerativa progressiva e irreversível de evolução lenta caracterizada pela perda de memória e vários distúrbios cognitivo severos, a ponto de repercutir negativamente nas funções sociais e na capacidade de executar atividades diárias. Do ponto de vista neurológico, a perda das células é algo natural, mas na demência esse processo se dá em uma velocidade mais elevada. Para um diagnóstico concreto da DA é preciso que tenha alterações características no tecido cerebral como atrofia e tecido fibroso, mais especificamente no córtex, comprometendo as áreas da memória e do intelecto que só é possível visualizar com exame neuropatológico do cérebro (FERREIRA, 2016; CHAVES *et al.*, 2018).

Não há evidências concretas sobre o porquê do desencadeamento do Alzheimer, acredita-se que quanto maior a expectativa de vida maior o número de indivíduos que vão apresentar a demência. Mas há evidências que sugerem ser uma síndrome multifatorial onde estudos demonstram os fatores de risco relacionados como fatores genéticos, a toxicidade de agentes infecciosos, hipertensão, diabetes, obesidade e estresse. (BITENCOURT, *et al.*, 2018).

Como não há cura para a doença, o diagnóstico precoce e a maneira mais importante para retardar a evolução da doença e preservar as capacidades intelectuais. O primeiro caso descrito de Doença de Alzheimer foi publicado a mais de um século pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, em 1906 que relatou que seus pacientes demonstravam manifestações clínicas relacionadas com a falta de memória recente, paranoias e problemas no comportamento (LAGINESTRA *et al.*, 2021; FALCO, *et al.*, 2016).

As outras demências tem alguns pontos diferente da DA, como a demência vascular, que ocorre devido as grandes lesões tromboembólicas em locais estratégicos, como o tálamo, lesões extensas da substância branca, angiopatia mieloide e demência por acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, outras consequências poderão advir do AVC, a depender da área afetada do Sistema Nervoso Central, como o comprometimento funcional do corpo.

A Demência por Parkinson, que também é uma doença neurodegenerativa, mas que causa perturbação do sistema nervoso levando o paciente a ter tremores, rigidez, dificuldade na fala e dificuldade para se movimentar. Demência por corpúsculos de Lewy que causa alucinações visuais e sintomas extrapiramidais. Demência frontotemporal que causa mudança precoce na conduta social, desinibição, impulsividade e comportamento estereotipado e perseverante. As doenças de Pick são alterações precoces de personalidade, de comportamento e de linguagem (MEDEIROS *et al.*, 2020).

A doença afeta significativamente a qualidade de vida não somente dos pacientes, como também dos familiares mais próximos, devido ao cuidado que devem ser prestados, principalmente com a progressão da doença, para suprir a incapacidade funcional temporária ou definitiva dos pacientes com DA. Os pacientes acabam sendo afetados socialmente devido ao esquecimento de como realizar atividades básicas, não sendo possível sair sozinho, o que dificulta o paciente a manter as amizades e acaba tendo mais contato com a família, e em alguns casos nem as atividades higiênicas conseguem mais realizar sozinhos, necessitando de cuidado integral (BORGHI, *et al.*, 2011)

A DA acomete ambos os sexos, porém, com maior incidência entre as mulheres, tendo em vista que existem outros determinantes, além da maior longevidade delas, como também o nível de escolaridade, pois quanto menos estudo, maior a chance de desenvolver a demência, além do estresse resultante da dupla jornada de trabalho, que está relaciona diretamente com a prevalência da demência em mulheres (MEDEIROS, *et al.*, 2020; SOUZA *et al* 2020; OLIVEIRA *et al* 2013; BURLA *et al* 2013).

Com aumento da expectativa de vida as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) destacam-se como importante desafio a saúde pública,

principalmente pela alta morbidade que causam. O tratamento da DA resulta em alto custo econômico tanto para a família como para os serviços de saúde. No mundo estima-se que o custo da demência é de US\$ 818 bilhões, o equivalente a mais de 1% do produto interno bruto global, somando custos médicos diretos, assistência social e cuidados informais (perda de renda de cuidadores), até 2031 estima-se que esse valor dobre, chegando a US\$ 2 trilhões, podendo prejudicar o desenvolvimento social e econômico além de sobrecarregar os serviços de saúde (SANTOS, *et al.*, 2020; OPAS, 2017).

No Brasil ainda não há uma análise de custo sobre o gasto geral das demências, porém foi feito um estudo em um hospital do Rio de Janeiro com 855 pacientes diagnosticados com DA com medicamentos distribuídos pelo sistema único de saúde (SUS), os dados encontrados observou um custo anual de R\$ 54.693,19 para o governo no período de 1 mês, podendo-se estimar uma média anual de custos em torno de R\$ 656.316,00, lembrando que além dos custos para o estado a renda familiar pode ser impactada em 66% a 80% (SOARESA, *et al.*, 2017).

O tratamento para a DA surgiu a partir da identificação da diminuição do neurotransmissor acetilcolina, porém os medicamentos buscam apenas retardar a doença, inibindo sua evolução e melhorando a qualidade de vida do paciente. Atualmente existem somente quatro medicamentos disponíveis galantamina (Reminyl®), rivastigmina (Exelon®), memantina (Namenda®) e donepezil (Aricept®) (DIAS *et al.*, 2015), algumas medidas não farmacológicas também fazem parte do tratamento, como uma alimentação mais saudável e atividade física regular (REMOR, 2020).

Tendo em vista a pouca opção de drogas usadas no tratamento da DA questiona-se: O derivado da *Cannabis* tem ação terapêutica para o tratamento da Doença de Alzheimer?

Justificativa

A DA é uma doença degenerativa progressiva e irreversível de evolução lenta que resulta na perda de memória e vários distúrbios cognitivos,

apesar dos tratamentos ainda é uma doença muito difícil para o paciente e principalmente para sua família. (FERREIRA, 2016).

Apesar da DA não ter cura, pode ser tratada e quanto mais rápido identificar a doença, menor a chance de evolução. Os tratamentos atuais para DA atualmente são questionáveis sobre sua eficácia pois atualmente aliviam somente os sintomas, e não impede sua progressão, além, de estarem relacionados a vários efeitos colaterais.

As opções de tratamento existentes são farmacologias e não farmacológicas, as farmacológicas incluem drogas como os inibidores da acetilcolinesterase, além de ansiolíticos, antipsicóticos ou antidepressivos. As opções não farmacológicas são a fisioterapia e a terapia ocupacional para estimular o cérebro e a memória, contudo essas opções limitam apenas ao retardo da doença e não a sua melhora. Apesar dos medicamentos ajudarem a aliviar alguns sinais e sintomas, tais como agitação, ansiedade, depressão, confusão e insônia, esses medicamentos são eficazes apenas para um número limitado de pacientes e por pequenos períodos (COSTA, B, G, L. *et. al.*, 2019; CAZARIM *et al.*, 2016).

Pela necessidade de novas terapêuticas buscou-se outra solução para o tratamento da DA e o *Cannabis* é hoje uma das principais drogas estudadas para uma nova estratégia de tratamento. A primeira referência encontrada sobre a utilização da *cannabis sativa* em 2.700 a.C na farmacoterapia do imperador chinês Shen-Nung, onde ele recomendava a mesma no tratamento da malária, dores reumáticas e ciclos menstruais irregulares e dolorosos, a cannabis tem seus efeitos comprovados contra doenças como epilepsia, ansiedade, depressão, doença de Parkinson, esclerose múltipla e cefaleia, primeiramente foi bastante usado para fins recreativos e se tornou ilegal devido a fatores políticos e econômicos, nos dias atuais está se descobrindo novos usos para a cannabis (GROSSO, 2020).

A cannabis é classificada em duas espécies; a *C. sativa* que possui alta contração de THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) e a *C. indica* com porcentagem maior de cannabidiol (CBD), atualmente existe mais de 60 tipos diferentes de canabinoides farmacologicamente ativos, o THC tem efeito depressor do sistema nervoso central podendo trazer risco para a saúde, o CBD e

responsável pela atividade anticonvulsivante e foi recentemente liberada pela ANVISA, sob controle e prescrição médica (LIM. *et al.*, 2017; CARVALHO. *et al.*, 2021)

Cannabis entrou no Brasil por meio dos escravos africanos junto com a própria descoberta do país e foi usado primeiramente para fins recreativos pois suas ações terapêuticas ainda eram desconhecidas. Com o passar dos anos o *Cannabis* se tornou ilegal em vários países devido a fatores políticos e econômicos. Com o passar dos anos, perceberam o equívoco e o *Cannabis* como medida terapêutica vem sendo aplicada desde 2015. (GROSSO, 2020).

Como medicamento o canabidiol (CBD) é um fitocanabinóide não psicoativo que demonstrou propriedades neuroprotetoras, antiinflamatórias e antioxidantes *in vitro*. Assim, é investigado como uma opção potencial de tratamento multifuncional para DA. Como todo medicamento o *Cannabis* pode ter seus efeitos colaterais como: aumento do sono, náuseas, tontura e quadros de diarreia. (WATT, 2017).

É de suma importância a necessidade da revisão narrativa para demonstrar os conhecimentos existentes sobre o uso terapêutico da *Cannabis* no tratamento de paciente portador da doença de Alzheimer.

Objetivo

Realizar a síntese dos estudos publicados que abordam o uso terapêutico da *Cannabis* no tratamento de paciente portador da Doença de Alzheimer.

Método

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que será realizada por meio de busca dos estudos científicos a partir de pesquisas eletrônicas em base de dados com acesso público, tais como as bases Literatura latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), acesso via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), e Portal de Periódicos da Capes, PUBMED, Google Scholar. Com os seguintes descritores

“Alzheimer alzheimer dementia, alzheimer diseases, Demência de Alzheimer, doenças de alzheimer, mal de alzheimer, Tratamento, *cannabis*, Canabidiol, Terapia, Terapias, Tratamentos, Terapêutica, Propriedade Terapêutica, Medida Terapêutica, Medidas Terapêuticas, Drogas, Fármacos, Medicamento, Medicamentos., access to Treatment, treatment”. O acesso ocorreu entre os meses de agosto a outubro.

A inclusão dos artigos foi determinada por parâmetros limitadores da busca inicial: pesquisa em bases de dados eletrônicas de acesso público, disponível online e no formato de texto completo, utilizando os operadores booleanos AND, OR e NOT, disponíveis na língua portuguesa e inglesa, no período de 2011 a 2021 e que abordem sobre as temáticas do uso de *cannabis* para o tratamento do Alzheimer. Os descritores foram organizados em uma estratégia de busca como demonstrado (Alzheimer OR "Alzheimer disease" OR "doença de Alzheimer") AND (tratamento OR treatment OR "access to treatment" OR terapia OR terapias OR tratamentos OR terapêutica OR "propriedade terapêutica" OR "medida terapêutica" OR "medidas terapêuticas") AND (*cannabis* OR canabidiol).

Foram excluídas as publicações que não estiveram online e com o texto completo, artigos em espanhol, artigos que não abordam o tema trabalhado, dissertações, tese, editoriais e artigos de opiniões.

Foi realizado a busca e seleção do material com a leitura e análise descritiva subsidiando a construção de um texto consolidado, constituindo, assim, os resultados deste trabalho. O tipo de estudo que foi realizado dispensa a avaliação ética por se tratar de revisão narrativa.

Resultados

Após leitura do título e resumo dos artigos identificados nas bases de dados, foram selecionados 15 artigos, que continham informações sobre o uso de *cannabis* para pacientes com Alzheimer.

Identificou-se nas publicações selecionadas para este estudo que a *cannabis* sativa e um possível tratamento farmacológico para a DA, trazendo benefícios nos sintomas colaterais e ajudando na memória, além de trazer

efeito neuro protetor e diminuir o dano inflamatório. Ficou claro nos estudos que apesar de um possível efeito terapêutico os estudos ainda são bastante escassos, necessitando de novos estudos com um número maior de pacientes com dados melhores afim de garantir uma dose terapêutica segura (Quadro 1).

Quadro 1 - Caracterização dos estudos selecionados com as variáveis: Título do estudo, autores, revistas, ano de publicação, objetivo, metodologia, principais resultados e conclusão.

Estudo	Título	Objetivo	Metodologia	Principais resultados	Conclusão
1	Atitudes, crenças e tendências de mudança do uso de óleo de canabidiol (CBD) entre cuidadores de indivíduos com doença de Alzheimer	Identificar as atitudes e crenças dos cuidadores de indivíduos com DA em relação ao óleo CBD na Polônia, afim de identificar os fatores que podem estar associados à decisão de usar óleo CBD entre os cuidadores e explorar se tal decisão foi discutida com um profissional de saúde.	Estudo transversal	Os motivos mais comuns oferecidos pelos cuidadores para o uso de óleo CBD era para diminuir a perda de memória e controlar certos sintomas da DA, como agitação, ansiedade e insônia. Vinte e sete participantes (37%) revelaram que não haviam discutido o uso do óleo CBD com seu médico. A grande maioria dos cuidadores relatou efeitos positivos do óleo CBD e disse que o CBD melhorou a qualidade de vida do destinatário dos cuidados (84%), embora cinco cuidadores relataram que o CBD acabou por ser ineficaz no tratamento dos sintomas de AD. Com relação aos efeitos colaterais, nenhum dos cuidadores relatou quaisquer efeitos adversos do uso do óleo CBD. Quase 90% (n = 66) dos cuidadores relataram que, desde que começaram a usar o óleo CBD, sua atitude em relação a ele se tornou mais positiva.	Os resultados do estudo destacam as diferentes percepções dos cuidadores em relação ao uso do óleo CBD em pacientes com DA. Embora a maioria seja positiva sobre o uso de CBD e seus resultados, também houve algumas preocupações expressas. O estudo também enfatiza a importância de melhorar a comunicação entre cuidadores e profissionais de saúde para discutir o uso do óleo de CBD no tratamento de indivíduos com AD.

2	Aspectos atuais do sistema endocanabinoide e fitocanabinoides direcionados ao THC e CBD como potencial terapêutico para as doenças de Parkinson e Alzheimer: uma revisão	fornecer uma coleção de trabalhos publicados sobre DP e DA e os usos atuais do sistema endocanabinoide (ECS) como um alvo potencial para a neurodegeneração.	Revisão narrativa	Com os dados discutidos, deve-se destacar também que as drogas terapêuticas à base de canabinoides podem ter seus prós e contras. Com as crenças culturais do mundo em desenvolvimento e diferentes perspectivas, pode haver uma hesitação na aceitação de canabinoides para fins de tratamento. Por outro lado, a administração de drogas canabinoides deve ser altamente regulamentada para evitar efeitos adversos de uma potencial sobredosagem, assim como os tratamentos devem ser bem monitorados por um profissional de saúde, para evitar o desenvolvimento de dependência às drogas. Pelo contrário, o ECS é um novo sistema ainda em investigação que pode ter uma ampla rede associada a outros sistemas primários do corpo humano. Portanto, pode haver benefício terapêutico potencial para uma ampla gama de doenças não transmissíveis.	Sabe-se que tanto a DP quanto a DA têm etiologia multifatorial, mas o envolvimento preciso de fatores genéticos, ambientais e comportamentais deve ser elucidado. Está bem evidenciado que os estudos de pesquisa até agora têm se concentrado principalmente em estudos de coorte clínicos e epidemiológicos, em vez de investigações de base molecular. Portanto, as abordagens moleculares mostram uma alta demanda e importância para determinar a genética e outros aspectos do sistema endocanabinoide envolvidos no início da DP e DA para o desenvolvimento de drogas terapêuticas que visam prevenir, cessar e reparar a neurodegeneração.
3	Canabinóides para o tratamento da demência	Determinar a eficácia e segurança dos canabinóides para o tratamento da demência.	Revisão narrativa	Os resultados primários nesta revisão foram mudanças na função cognitiva global e específica, sintomas comportamentais e psicológicos gerais de demência (BPSD) e eventos adversos.	Com base nos dados de quatro estudos pequenos, curtos e heterogêneos controlados por placebo, não podemos ter certeza se os canabinóides têm quaisquer efeitos benéficos ou prejudiciais sobre a demência.

					Se houver benefícios dos canabinóides para pessoas com demência, os efeitos podem ser muito pequenos para serem clinicamente significativos. São necessários ensaios metodologicamente robustos com potência adequada e acompanhamento mais longo para avaliar adequadamente os efeitos dos canabinóides na demência.
4	De Cannabis sativa a Canabidiol: candidato terapêutico promissor para o tratamento de doenças neurodegenerativas	Entender como os principais mecanismos moleculares pelos quais o CBD exerce seus efeitos benéficos que podem ter um impacto considerável na progressão dos principais distúrbios neurodegenerativos.	Revisão narrativa	Os autores constataram que as principais características da DP induzida por MPTP foram evitadas pelo tratamento farmacológico, sugerindo que a ativação do GPR55 pode ser uma boa estratégia para o tratamento da DP.	o CBD fitocanabinoide não psicoativo poderia ser uma ferramenta farmacológica potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas; seu excelente perfil de segurança e tolerabilidade em estudos clínicos o torna um agente terapêutico promissor.
5	O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura).	Explanar sobre a utilização do composto canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer apontando a viabilidade de legalizar seu uso.	Revisão narrativa	São necessários mais estudos para determinar a eficácia dos tratamentos com derivados da Cannabisem 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.	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
6	Os efeitos do canabidiol agudo no cérebro fluxo	investigar como o CBD influencia o fluxo sanguíneo cerebral (FSC)	Desenho randomizado, cruzado e duplo-cego	Não houve diferenças no desempenho da tarefa de memória, mas houve uma correlação	os resultados identificam mecanismos potenciais de CBD para uma série de

	sanguíneo e sua relação com a memória: Uma ressonância magnética de rotação de spin arterial estudo de imagem	em regiões envolvidas no processamento da memória. Nosso objetivo secundário foi determinar se os efeitos do CBD no CBF estavam associados a diferenças no trabalho e no desempenho de tarefas de memória episódica.		significativa em que maior indução de CBD aumentos no CBF orbitofrontal foram associados com tempo de reação reduzido na tarefa de memória de trabalho	condições associadas ao processamento de memória alterado, incluindo a doença de Alzheimer, esquizofrenia, transtorno de estresse pós-traumático e transtornos por uso de cannabis.
7	Possível utilização de canabinoides na Doença de Alzheimer: uma revisão	realizar uma revisão exploratória da literatura sobre o uso de canabinoides para o tratamento da DA no intuito de discutir a utilização medicinal destas substâncias para possíveis tratamentos futuros.	Revisão narrativa	Não existe consenso sobre a dose de canabinoides a ser utilizadas, sabe-se que a combinação de concentrações de CBD e $\Delta 9$ -THC tem sido útil em alguns tratamentos, recomenda-se sempre a utilização das menores concentrações de $\Delta 9$ -THC possíveis	O presente estudo sumarizou algumas evidências da utilização de canabinoides por pacientes portadores de DA. Fica claro que os estudos disponíveis são escassos. No entanto, há indícios sugestivos dos benefícios moleculares e Comportamentais da administração de derivados da Cannabis em pacientes com DA. Não menos importante, acreditamos que mais estudos devem ser realizados com um número maior de pacientes para que dados mais robustos sejam produzidos afim de garantir a efetividade e segurança destes derivados assim como, dosagem, tempo de utilização
8	Eficácia dos canabinoides em uma plataforma de triagem de	Encontrar uma terapia para a doença de Alzheimer (DA) é talvez o maior desafio	Ensaio de triagem	Nove dos onze canabinóides têm a capacidade de proteger células em quatro diferentes ensaios de triagem de neuro degeneração	Os canabinoides são eficazes em níveis nanomolares em uma plataforma de rastreamento de drogas que

	drogas pré-clínica para a doença de Alzheimer	para a medicina moderna. Os andaimes químicos de muitos medicamentos na clínica hoje são baseados em produtos naturais de plantas, mas a Cannabis não foi extensivamente examinada como uma fonte de potenciais candidatos a drogas		fenotípica, incluindo aqueles que usam neurônios que não têm CB1 e Receptores CB2. Eles são capazes de remover A β intraneuronal, reduzir o dano oxidativo e proteger da perda de energia ou suporte trófico. Os dados da relação estrutura-atividade (SAR) mostram que grupos antioxidantes funcionais, como hidroxilas aromáticas, são necessários, mas não suficientes para neuroproteção.	tem sido usada para identificar candidatos genuínos a drogas antidoping. Além disso, esses canabinóides também são capazes de estimular a depuração de A β intraneuronal e proteger as células nervosas de três outros insultos neurotóxicos associados à idade. É importante ressaltar que eles são funcionais na ausência de receptores CB1 e CB2 e, em alguns casos, mostram um efeito neuroprotetor sinérgico entre si. Concluímos que os canabinóides estão engajando alvos atualmente indefinidos e que um ou mais desses canabinóides podem fornecer um composto principal para a terapia medicamentosa da AD
9	Uso de cannabis entre pessoas com demência e seus cuidadores: instruir uma questão emergente para gerontologistas clínicos	Entender o uso de cannabis entre pessoas com demência (PcD) e seus cuidadores informais em relação ao uso de práticas de cuidado baseadas em evidências, bem como outras práticas complementares e alternativas de cuidado	Revisão narrativa	Três dos 26 cuidadores forneceram cannabis para PcD e também usaram a si próprios, outros 3 dos 26 usaram apenas a si próprios e todos, exceto dois dos participantes FG restantes indicaram que considerariam fornecer cannabis para PcD ou usar para si próprios. Esses cuidadores expressaram o desejo de obter mais informações com base empírica sobre a maconha e de discutir opções com	Uma proporção pequena, mas significativa de cuidadores está fornecendo cannabis para PcD como um tratamento para agitação, distúrbios do sono e outros sintomas secundários problemáticos e usando para eles próprios como forma de aliviar o estresse. Muitos outros cuidadores podem começar a usar cannabis ao

				seus prestadores de cuidados clínicos.	receber informações e orientações de uma fonte confiável.
10	Extratos de flores e botões de Cannabis Sativa L. atividades de enzimas inibidas in vitro de colinesterases e b-secretase: possíveis mecanismos de uso de cannabis na doença de Alzheimer	Analisar o efeito das partes aéreas de Cannabis sativa L. sobre a atividades de enzimas colinesterases e β -secretase como um dos possíveis mecanismos de Doença de Alzheimer	Grupo focal	De acordo com os resultados deste estudo, os extratos de sativa L., em uma concentração de até 100 μ g / ml, não exibiram efeito citotóxico nas linhagens de células vero e 3T3-L1 normais. A doxorrubicina e o verapamil foram considerados menos citotóxicos nessas linhas de células em comparação com as descobertas de um relatório anterior. Essas descobertas podem apoiar a hipótese que o uso de extratos de C. sativa L. é seguro para o tratamento e gerenciando AD. No entanto, esse aspecto merece maiores investigações.	Os extratos não apresentaram efeito citotóxico nas células epiteliais renais não doentes e pré-adipócitos. Os padrões de CBD inibiram tanto acetil-quanto butirilcolinesterases, indicando que poderia ser um potencial agente anticolinérgico para tratamento sintomático de AD. Portanto, os extratos de C. sativa L. podem ser promissores alternativa para o desenvolvimento de um possível tratamento sintomático para a doença de Alzheimer.
11	Segurança e eficácia do óleo de cannabis medicinal para sintomas comportamentais e psicológicos de demência: An-Open Label, Add-On, Pilot Study	Testar o óleo de cannabis medicinal (MCO) em um pequeno grupo de pacientes que sofrem de demência de Alzheimer e sintomas comportamentais e psicológicos comórbidos de demência (BPSD).	Estudo prospectivo	Dez pacientes completaram o ensaio. Redução significativa no escore de gravidade CGI (6,5 a 5,7; $p < 0,01$) e escore NPI foram registrados (44,4 a 12,8; $p < 0,01$). Os domínios do NPI de diminuição significativa foram: Delírios, agitação / agressão, irritabilidade, apatia, sono e angústia do cuidador.	Adicionar MCO à farmacoterapia de pacientes com DA é seguro e uma opção de tratamento promissora.
12	Uma revisão sobre estudos de maconha para a doença de Alzheimer - com foco em CBD,	Este estudo teve como objetivo discutir a tendência de pesquisa do tratamento da demência usando cannabis com o objetivo de fornecer a base	Revisão narrativa	Esses resultados implicaram que os componentes do CBD da cannabis podem ser úteis para tratar e prevenir a DA porque os componentes do CBD podem suprimir os principais fatores	Esperamos que haja uma base sólida para o uso de cannabis para uso médico, avaliando continuamente a possibilidade de usar cannabis para fins clínicos

	THC	do uso de cannabis para fins médicos no futuro.		causais da DA. Além disso, foi sugerido que usar CBD e THC juntos poderia ser mais útil do que usar CBD ou THC sozinho.	como uma substância de tratamento de demência e a cannabis pode ser usada como uma ferramenta positiva.
13	Canabinoides para os sintomas neuropsiquiátricos de demência: uma revisão sistemática e meta-análise	Avaliar a eficácia e aceitabilidade dos canabinóides para o tratamento de NPS em indivíduos com demência.	Revisão narrativa	os canabinoides levaram a melhorias significativas em todos os instrumentos NPS, incluindo a agitação de Cohen Mansfield Inventário (SMD $\frac{1}{4}$ 0,80; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,45 a 0,16), o Inventário Neuropsiquiátrico (SMD $\frac{1}{4}$ 0,61; IC, 1,07 a 0,15) e actigrafia noturna (SMD $\frac{1}{4}$ 1,05; CI, 1,56 a 0,54h).	Há evidências preliminares para a eficácia e tolerabilidade dos canabinóides como tratamentos para NPS. Estudos de base populacional são necessários para caracterizar sua eficácia e aceitabilidade no mundo real.
14	Uma revisão sistemática da eficácia da cannabis medicinal para doenças psiquiátricas, de movimento e neurodegenerativa	sintetizar e avaliar as evidências disponíveis sobre a eficácia da cannabis e seus derivados para transtornos psiquiátricos, neurodegenerativos e do movimento.	Revisão sistemática	Há uma falta de evidências sobre os efeitos terapêuticos dos canabinóides para ALS e distonia. Embora os resultados tenham sido inconsistentes, parece haver alguma evidência de baixa qualidade de canabinoides para anorexia nervosa, ansiedade, PTSD, sintomas psicóticos, agitação na doença de Alzheimer e demência, doença de Huntington e síndrome de Tourette e discinesia na doença de Parkinson.	Embora existam ensaios que sugerem benefício potencial dos canabinoides para anorexia nervosa, ansiedade, PTSD, agitação de sintomas psicóticos na doença de Alzheimer e demência, doença de Huntington e síndrome de Tourette e discinesia na doença de Parkinson, uma conclusão insuficiente pode ser feita devido à baixa qualidade de evidências indexadas pelo risco Cochrane de viés e amostras com baixa potência.
	Cannabis e terapêutica dos canabinoides	explorar a eficácia e potencial terapêutico da cannabis, assim como	Revisão narrativa	Há evidência científica substancial a suportar o uso e eficácia da cannabis no tratamento de situações clínicas	Existe evidência científica a suportar o uso da cannabis para o tratamento de

15	aplicações e segurança - uma revisão da literatura	avaliar a sua segurança e tolerabilidade		como a dor crónica, associada ou não a cancro, dor neuropática, sintomas relacionados com esclerose múltipla e náusea induzida pela quimioterapia.	esclerose múltipla, dor crónica, náuseas e vômitos associados à quimioterapia, bem como dados científicos preliminares que revelam uma possível utilidade na abordagem de síndromes autoimunes, epilepsia, doença psiquiátrica, doença neurodegenerativa, síndromes metabólicas e oncologia
----	--	--	--	--	---

Discussão:

I - Sobre a Doença de Alzheimer

Doença de Alzheimer consiste em um transtorno neurodegenerativo progressivo que se manifesta pela deterioração cognitiva da memória, e é caracterizada pela piora progressiva dos sintomas, que incluem comportamentos motores inadequados, psicose, mudança da personalidade, além de alterações comportamentais, como agressividade, ansiedade, agitação, apatia e alucinações. A DA é caracterizada por níveis baixos de acetilcolina (ACh) e acúmulo de β -amilóide (A β) no cérebro (BARBOSA, M, G, G. *et al*, 2020; MOOKO, T., *et al*. 2021)

Desde 1995 a incidência da DA vem aumentando em todo o mundo, chamando assim a atenção da comunidade científica, a doença não tem causa definida, não há evidências concretas sobre a causa, porém acredita-se seja desencadeada de forma multifatorial onde os fatores de risco são: fatores genéticos, toxicidade de agentes infecciosos, hipertensão, diabetes, obesidade e estresse (LINARTEVICH, V., *et al*. 2021; COORAY, R. *et al*, 2020)

Os tratamentos atuais da DA são questionáveis e incluem inibidores da atividade da acetilcolinesterase (AChE) como donepezil, rivastigmina, galantamina e antagonistas do receptor N-metil- D- aspartato (NMDA) (COORAY, R. *et al*, 2020)

II - Efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa*

O uso da *Cannabis sativa* como recurso terapêutico da DA, resultou no crescimento das pesquisas sobre o efeito farmacológico da cannabis. O derivado da *Cannabis sativa*, CBD tem mostrado que é eficaz em diversas patológicas, incluindo distúrbios neuro cognitivo. O CBD tem ação inibidora de acetil-colinesterase e butirilcolinesterases, que trazem uma ação protetora das células e inibidora do estresse oxidativo, além de estimular a neurogenese do hipocampo. A junção de THC + CBD é mais eficaz do que somente o CBD ou o THC quando administrados isoladamente (LESZCO, M. *et al*, 2021; MOOKO, T., *et al*. 2021; KIM, S, H., *et al*. 2019)

Os estudos em curto prazo demonstraram que em quantidades 2,5 mg diário de cannabidiol reduziu a agitação e a agressividade dos pacientes, mas a capsulas de THC contendo entre 0,75 -1,5 mg não foram eficazes quando administrado isoladamente, e que pacientes que utilizaram a cannabis precocemente tiveram melhor eficácia, em razão do seu efeito neuro protetor (LIM, k. *et al.*, 2017; HENRIQUES, J, S, A., 2020)

Os estudos concluíram que pode haver uma diferença de resultados dependendo da mistura entre CBD e THC, além da dose administrada e via de administração, porém, foi encontrado que o inicio precoce do uso da cannabis foi capaz de estimular a depuração de A β intraneuronal e proteger as células nervosas de três outros insultos neuro tóxicos associados à idade, e em alguns casos, mostraram um efeito neuro protetor sinérgico entre si (BLOOMFIELD, M, A, P. *et al*, 2020; SCHUBERT, D., *et al.* 2019).

III – Efeitos adversos *Cannabis sativa*

Como todo medicamento, a *cannabis* também tem seus efeitos colaterais, principalmente quando a dose terapêutica é extrapolada, podendo haver um evento adverso toxico no organismo do paciente. Dos estudos depreende-se que apesar dos efeitos adversos, quando foi administrada a dose terapêutica, as consequências adversas foram menores, mas quando a administração direta de folhas secas mostrou que os efeitos foram graves, revelando a necessária atenção para a maneira de utilizar a droga. (COORAY, R. *et al*, 2020; BAHJI, A., *et al.* 2020; LIM, k. *et al.*, 2017).

Alguns dos efeitos colaterais encontrados foram ansiedade, sonolência, euforia, boca seca, psicose, tontura e diarreia, todos esses efeitos foram encontrados em curto prazo, não se tem conhecimento sobre os possíveis efeitos em longo prazo (BAHJI, A., *et al.* 2020).

IV – Outras aplicações para o uso da *Cannabis sativa*

O CBD, também possui outras aplicações com comprovado efeito no tratamento da dor, diminuição da inflamação, efeito neuro protetor, vasopressores, delírios, agitação, agressão, irritabilidade, apatia, tratamento da insônia, e dor crônica (COORAY, R. *et al*, 2020; CASSANO, T. *et al*, 2020;

LINARTEVICHI, V., et al. 2021; KASKIE, B., et al. 2021; SHELEF, A., et al. 2016)

Alguns países legalizaram a cannabis de forma medicinal para pacientes crônicos, como estimulante de apetite para pacientes com HIV, náuseas e vômitos para pacientes em quimioterapia, depressão, ansiedade (COORAY, R. et al, 2020; CASSANO, T. et al, 2020; LINARTEVICHI, V., et al. 2021; KASKIE, B., et al. 2021; SHELEF, A., et al. 2016).

Um crescente número de pesquisas tem mostrado que a cannabis, também é eficaz no tratamento da epilepsia, espasmos associados à esclerose múltipla e transtornos relacionados à ansiedade, apesar desses achados encontra-se uma limitação em seu uso pela criminalização do uso da cannabis (LESZCO, M. et al, 2021; LINARTEVICHI, V., et al. 2021).

Conclusão:

Do estudo pode-se concluir que o uso da cannabis quando administrado em doses de 2,0 mg é eficaz para o tratamento da DA e para doenças associadas, quando iniciado precocemente a resposta ao tratamento é melhor do que quando o seu início é tardio.

A associação do THC com o CBD foi demonstrada a maior eficácia no tratamento da DA, do que quando a administração for isolada. Apesar da existência de muitos estudos sobre os efeitos terapêuticos da cannabis no tratamento da DA, ainda é necessário de mais estudos em longo prazo sobre o assunto.

Bibliografia:

ARAUJO, A. M. G. D. *et al.* Linguagem em idosos com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Rev. CEFAC** vol.17 no.5 São Paulo Sept/Oct. 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-18462015000501657&script=sci_arttext

BITENCOURT, E. M. *et al.* Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, vol. 8, n. 2, jul. 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/3573-13577-1-PB.pdf>

BORGHI, A.C. *et al.*, Qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer e de seus cuidadores. *Rev. Gaúcha Enferm.* vol.32 no.4 Porto Alegre Dec. 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1983-14472011000400016&script=sci_arttext&tlng=pt

BURLÁ, C. *et al.* Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 2949-2956, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232013001000019&script=sci_abstract&tlng=pt

BARBOSA, M. G. G. *et al.* O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). *Research, Society and Development*, v. 9, n.8, e442986073, 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6073/5023>

BLOOMFIELD, M. A. P. *et al.* The effects of acute cannabidiol on cerebral blood flow and its relationship to memory: An arterial spin labelling magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychopharmacology*. 2020. Disponível em: <https://sci-hub.mkxa.top/10.1177/0269881120936419>

BAHJI, H. *et al.* Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian Journal of Psychiatry* 65(6), 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0706743719892717>

COSTA, B. G. L. *et al.* Métodos não farmacológicos para o tratamento do alzheimer: uma revisão integrativa. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro* 2019; 2786. Disponível em: [file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/2786-13352-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/2786-13352-1-PB%20(1).pdf)

CAZARIM, M. S; MORIGUTI, J, C; OGUNJIMI, A, T; PEREIRA, L, R, L. Perspectivas para o tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sobre substâncias farmacológicas promissoras. **São Paulo Med. J.** vol.134 no.4 São Paulo jul./ag. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01980112>

CHAVES, J. C. *et al.* tratamento farmacológico e assistência psicológica na doença de Alzheimer. **Revista Saúde em Foco**, n. 10, 2018. Disponível em: <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/12/>

110 _TRATAMENTO-FARMACOL% C3%93GICO-E-ASSIST%C3%8ANCIA-PSICOL% C3% 93G ICA-NA-DOEN%C3%87A-DE-ALZHEIMER.pdf>

Cooray, R; Gupta, V; Suphioglu, C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC e CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol* 57, 4878-4890 (2020). Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-020-02054-6#citeas>

CASSANO, T. *et al.* From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front. Pharmacol.*, 06 March 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00124/full#h3>

FALCO, A. *et al.*, Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quím. Nova* vol.39 no.1 São Paulo Jan. 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422016000100063&script=sci_arttext

FERREIRA A, P. M. *et al.* Doença de Alzheimer. *Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem, Volume 02, Número 2, dez. 2016.* Disponível em: <file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/1151-3181-1-PB.pdf>

Fins terapêuticos da Cannabis Sativa (maconha) no Brasil: Revisão da Literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/31809/pdf>

GROSSO, A. F. Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. *J Hum Growth Dev.* 2020; 30(1):94-97. Disponível em: [file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/9977-Article%20Text-32633-1-10-20200415%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/9977-Article%20Text-32633-1-10-20200415%20(2).pdf)

HENRIQUES, J. S. A. Cannabis and cannabinoids' therapeutic applications and safety – a literature review. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/121337/2/343772.pdf>

LAGINESTRA, A. *et. al.* Prevalência de demências no Brasil: um estudo de revisão sistemática. *rev Neurocienc* 2021; 29:1-14. Brasília - DF. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/11377/8420>

LESZCO, M; MEENRAIAN, S. Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease. University of Szczecin, Department of Psychology, ul. Krakowska 69, 71-017 Szczecin, Poland. 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/1-s2.0-S0965229921000017-main.pdf>

LIM, K; SEE, Y. M; LEE, J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clin*

Psychopharmacol Neurosci. 2017 Nov; 15(4): 301–312. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5678490/>

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico]: DSM-5 / [American Psychiatric Association; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento ... et al.]; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... [et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: Artmed, 2014.

MEDEIROS, A. R. *et. al.*, A relação entre gênero e demência em idosos no Brasil. RESU – **Revista Educação em Saúde**: V8, suplemento 1, 2020. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/327145322.pdf>

OPAS, 2017. Demência: número de pessoas afetadas triplicará nos próximos 30 anos Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5560:demencia-numero-de-pessoas-afetadas-triplicara-nos-proximos-30-anos&Itemid=839#:~:text=A%20dem%C3%Aancia%20%C3%A9%20um%20E2%80%9Ctermo,pessoa%20manter%20as%20atividades%20cotidianas.

REMOR, K. V. T. *et. al.*, Doença de Alzheimer: tratamento farmacológico e desempenho cognitivo. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, abr.-jun. 2020. Disponível em: <https://www.amrigs.org.br/assets/images/upload/pdf/jornal/1610631629.pdf#page=41>

SANTOS, C, S; BESSA, T. A; XAVIER, A. J. Fatores associados à demência em idosos. **Ciênc. saúde coletiva** vol.25 no.2 Rio de Janeiro Feb. 2020 Epub Feb 03, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020000200603&tlng=pt#B5

SOARESA, N. M. *et al.* Impacto econômico e prevalência da doença de Alzheimer em uma capital Brasileira. **Ciência&Saúde** 2017;10(3):133-138. Rio Grande do Sul, 2017. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/166234>

SOUZA, E. Alzheimer: diagnóstico e tratamento. Ariquemes-RO, 2019. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/2471/1/ALZHEIMER%20DIAGNOSTICO%20E%20TRATAMENTO.pdf>

SOUZA, R. K. *et. al.*, Prevalência de demência em pacientes atendidos em um hospital privado no sul do Brasil. *einstein* (São Paulo). 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/VBNwrZvwx4s9w8Jcd4jdBtg/abstract/?lang=pt>

WATT, G; KARL, T. *In vivo* Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 20. Fev. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5289988/>

World Health Organization (WHO). Global action plan on the public health response to dementia 2017 – 2025. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf>

MAHDI O. *et al.* The Neuroprotective Properties, Functions, and Roles of Cannabis sativa in Selected Diseases Related to the Nervous System. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2021;21(1):20-38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504317/>

LINARTEVICH, V, F; CURY, R, M; NASCIMENTO, F, P. Possible use of cannabinoides in Alzheimer's Disease: a review. Disponível em: <file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/365-Texto%20do%20artigo-1889-1-10-20210711.pdf>

SCHUBERT D, *et al.* Efficacy of Cannabinoids in a Pre-Clinical Drug-Screening Platform for Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2019 Nov;56(11):7719-7730. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6815693/pdf/nihms-1529819.pdf>

Kaskie B, *et al.*, Cannabis Use among Persons with Dementia and Their Caregivers: Lighting up an Emerging Issue for Clinical Gerontologists. *Clin Gerontol.* 2021;44(1):42-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33250000/>

MOOKO, T. *et al.* Cannabis Sativa L. Flower and Bud Extracts Inhibited In vitro Cholinesterases and b-Secretase Enzymes Activities: Possible Mechanisms of Cannabis Use in Alzheimer. *Disease Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets,* 2021, 21, 1-00. Disponível em: <file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/33618651.pdf>

SHELEF A. *et al.* Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An-Open Label, Add-On, Pilot Study. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(1):15-19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757043/>

KIM, S. H. *et al.* A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease – Focusing on CBD, THC. *J Pharmacopuncture.* Dezembro 2019; 22 (4): 225–230. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6970569/>