Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

O uso do canabidiol como coadjuvante no tratamento do alzheimer

The use of cannabidiol as a coadjuvant in the treatment of Alzheimer

Monalisa Maria de Souza Fernandes Paulo[1]
Luiz Henrique Celestino Camboim Sousa[2]
Ana Beatriz Vieira Sousa[3]
Maria Rita Pereira de Almeida[4]
Rebeca Bezerra de Sá de Sousa Nogueira[5]
Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira[6**]

RESUMO : INTRODUÇÃO: A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurológico oriundo da deposição de placas de beta-amiloides devido a ativação microglial crônica, que desencadeia a produção de substâncias pró-inflamatórias como a IL-6 e TNF-α, por exemplo. O tratamento da DA consiste, usualmente, nos inibidores da acetilcolinesterase (IAChEs), no entanto, em alguns pacientes é necessário o uso do Canabidiol (CBD) como terapia coadjuvante para a melhora da qualidade de vida desses pacientes. O CBD atua nos principais mecanismos fisiopatológicos da DA, além de atuar como atuando como analgésico, antiepiléptico, anti-inflamatório, indutor do sono, tratamento adjuvante para os transtornos de ansiedade e depressão. OBJETIVO: Analisar o uso do canabidiol como um tratamento coadjuvante à doença de Alzheimer. MÉTODOS: Revisão integrativa da literatura (RIL) realizada em seis fases. Elaborou-se a pergunta norteadora e, em seguida, houve a busca dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nas bases de dados eletrônicos da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), National Library of Medicine (PUBMED) e EBSCO Host. Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos dos últimos dois anos. Já para a exclusão, os critérios adotados foram: estudos que não contemplavam a pergunta norteadora e duplicatas. Os artigos selecionados foram analisados para a busca de informações sobre a relação do Canabidiol como terapia adjuvante em pacientes com Alzheimer. RESULTADOS: Após a análise dos artigos, observou-se que o CBD, nas experiências in vitro e em animais de todos os estudos, demonstrou significativos impactos positivos na qualidade de vida do portador de Alzheimer, inibindo a neurodegeneração e melhorando outros sintomas, como sono, inflamação, ansiedade, depressão. CONCLUSÃO: O efeito do canadibiol (CBD), na micróglia, é de característica anti-inflamatória, proporcionando diminuições significativas na deposição de peptídeos beta-amiloide Aβ, resultando na melhora da capacidade cognitiva. Entretanto, esses estudos analisavam apenas a ação das células neuronais isoladamente, desconsiderando a interação constante delas com o restante do SNC, de modo que inviabilizou a análise da eficácia em animais. neuroinflamatórios, o aumento da neurogênese e dos fatores pró-sobrevivência, como o fator neurotrófico derivado do cérebro e inibe a hiperfosforilação da tau in vitro.
Palavras-chave: Alzheimer; Canabis; Canabidiol.

ABSTRACT: INTRODUCTION: Alzheimer's disease (AD) is a neurological disorder resulting from the deposition of beta-amyloid plaques due to chronic microglial activation, which triggers the production of pro-inflammatory substances such as IL-6 and TNF-α, for example. The treatment of AD usually consists of acetylcholinesterase inhibitors (IAChEs), however, in some patients it is necessary to use Cannabidiol (CBD) as an adjuvant therapy to improve the quality of life of these patients. CBD acts on the main pathophysiological mechanisms of AD, in addition to acting as an analgesic, antiepileptic, anti-inflammatory, sleep inducer, adjuvant treatment for anxiety disorders and depression. OBJECTIVE: To analyze the use of cannabidiol as an adjuvant treatment for Alzheimer's disease. METHODS: Integrative literature review (ILR) carried out in six phases. The guiding question was elaborated and, then, the Health Sciences Descriptors (DeCS) were searched in the electronic databases of the Virtual Health Library (VHL), National Library of Medicine (PUBMED) and EBSCO Host. As inclusion criteria, articles from the last two years were used. For exclusion, the criteria adopted were: studies that

[1]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: monalisapaulo@med.fiponline.edu.br
[2]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: luizsousa@med.fiponline.edu.br
[3]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: anasousa@med.fiponline.edu.br
[4]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: mariaalmeida@med.fiponline.edu.br
[5]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: rebecanogueira@med.fiponline.edu.br
[6]**Doutor. Docente no Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: tiagobezerra@fiponline.edu.br

did not include the guiding question and duplicates. The selected articles were analyzed in order to search for information about the relation of Cannabidiol as an adjuvant therapy in patients with Alzheimer's. RESULTS: After analyzing the articles, it was observed that CBD, in in vitro experiments and in animals of all studies, demonstrated significant positive impacts on the quality of life of Alzheimer's patients, inhibiting neurodegeneration and improving other symptoms, such as sleep, inflammation, anxiety, depression. CONCLUSION: The effect of canadibiol (CBD) on microglia has an anti-inflammatory characteristic, providing significant decreases in the deposition of beta-amyloid Aβ peptides, resulting in improved cognitive ability. However, these studies only analyzed the action of neuronal cells in isolation, disregarding their constant interaction with the rest of the CNS, which made the analysis of efficacy in animals unfeasible. neuroinflammatory effects, increased neurogenesis, and pro-survival factors such as brain-derived neurotrophic factor. Finally, cannabidiol has the ability to inhibit tau hyperphosphorylation in vitro.
Keywords: Alzheimer; Cannabis; Canabidiol.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativa e progressivo que se revela pelo declínio cognitivo e pelo comprometimento da memória (principalmente a anterógrada), debilitando as atividades de vida diária e provocando sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais (BRASIL, 2017).

A DA corresponde a cerca de 60% das pessoas que possuem quaisquer tipos de demência, tendo uma incidência anual de 9,9 milhões de novos casos. Esse transtorno afeta mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo e há uma expectativa de que esse número dobre a cada duas décadas, tendo uma expectativa estimada de 82 milhões de pessoas DA até o ano de 2030 (PATTERSON, 2018).

Essa demência é multifatorial e sua etiologia permanece indefinida. A principal hipótese que explica a sua fisiopatologia consiste na produção excessiva e/ou diminuta do clearance e consequente acúmulo do peptídeo beta-amiloide (Aβ) nos tecidos cerebrais afetados, além de emaranhados neurofibrilares (ENFs) de proteína tau (normalmente responsável pela manutenção da integridade dos microtúbulos intraneuronais, função que se perde com o processo de hiperfosforilação); associados a modificações homeostáticas que induzem o colapso do citoesqueleto neuronal. As apolipoproteínas (APP) sofrem clivagem alternativa e sequencial pelas secretases β (BACE-1) e γ, produzindo peptídeos Aβ insolúveis que se aglutinam e depositam no espaço extracelular, provocando uma série de eventos que findam na morte neuronal e na estruturação de placas senis ou neuríticas (PNs) (SCHILLING *et al*, 2022) (RIBEIRO; SANTOS; SOUZA, 2021).

O tratamento da DA consiste, usualmente, nos inibidores da acetilcolinesterase (IAChEs), a exemplo de donepezila, galantamina e rivastigmina, os quais podem ser utilizados em monoterapia ou associados à memantina (antagonista dos receptores NMDA) (RAYANNE;

VERAS; LEITÃO, 2021). No entanto, outros tratamentos coadjuvantes farmacológicos ou não podem ser implementados, a exemplo dos compostos canabinoides.

Os compostos canabinoides são constituídos por substâncias encontradas na C*annabis sativa* e, por esse motivo, seu uso terapêutico só foi regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), após o Conselho Federal de Medicina (CFM) autorizar a prescrição compassiva de canabidiol para tratamento de epilepsias refratárias. Em 2017, foi autorizado, no Brasil, o remédio Mevatyl®, recomendado para contenção da espasticidade na esclerose múltipla (CARVALHO *et al,* 2020).

Os canabinoides possuem efeitos terapêuticos, atuando como analgésico, antiepiléptico, anti-inflamatório, indutor do sono, tratamento adjuvante para os transtornos de ansiedade e depressão e na melhora da qualidade de vida (FERNANDES *et al*, 2022) (FACCO *et al*, 2023).

Há evidências de que os canabinoides atuam nos principais mecanismos fisiopatológicos, como a amiloidose e a neurodegeneração. Ainda, os canabinoides também podem reduzir a produção de peptídeo beta-amiloide e regular a ativação microglial, reduzindo a neuroinflamação e o estresse oxidativo (BRUCKI et al, 2021).

Assim, o objetivo do presente estudo é analisar o uso do canabidiol como um tratamento coadjuvante à doença de Alzheimer.

MÉTODO

O estudo correspondeu a uma revisão integrativa da literatura, a qual consiste na mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, o que permite a inserção de estudos – que envolvam experimentos ou não – a fim de que haja uma compreensão completa do fenômeno analisado. Essa revisão deve ser executada em seis fases, sendo elas: a "elaboração da pergunta norteadora", a "busca ou amostragem na literatura", a "coleta de dados", a "análise crítica dos estudos incluídos", a "discussão dos resultados e a apresentação da revisão integrativa" (TRINDADE; RAMOS, 2020).

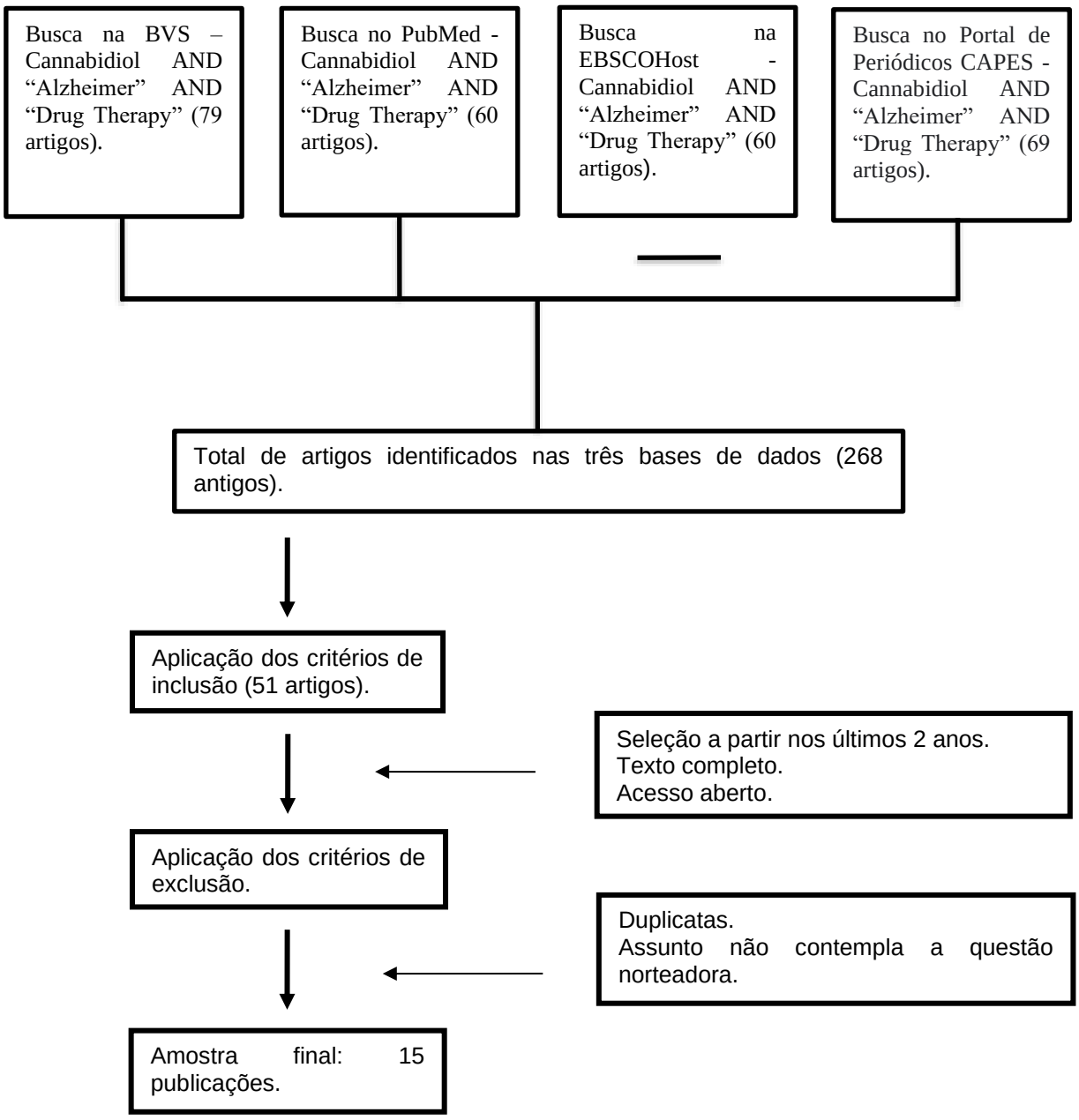
Desse modo, adotou-se a revisão do tipo integrativa e, no processo de elaboração da pesquisa, foi construído o acrômio PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes*/desfechos), que é uma recurso recomendado pela Prática Baseada em Evidência, cujo princípio analisar e ordenar problemas clínicos que surgem na prática assistencial, de ensino ou de pesquisa (MCKENZIE *et al.,* 2019). A questão PICO que norteou essa pesquisa foi: "Quais os efeitos do uso do canabidiol como coadjuvante no tratamento do Alzheimer?", sendo

P = pacientes com Alzheimer, I = Canabidiol como tratamento coadjuvante, C = Canabidiol versus outros tratamentos, O = Efeitos do tratamento.

Na segunda fase, buscaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e, assim, foi feita a combinação de palavras para dar início à pesquisa bibliográfica. Dessa forma, foi utilizada a combinação <<*Cannabidiol* AND "*Alzheimer*" AND "*Drug Therapy*">> nas bases Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *National Library of Medicina* (PUBMED) e EBSCO Host e Portal de Periódicos CAPES, obtendo-se um total de 268 publicações (Figura 1).

Após a pesquisa, realizada em maio de 2023, iniciou-se a terceira fase a partir da coleta de dados, por meio da seleção dos critérios de inclusão. Dentre esses critérios, foi estabelecido o recorte temporal de 2022 a 2023, texto completo e acesso aberto. Documentos duplicados foram excluídos da amostra, permanecendo somente uma vez, bem como foram removidos aqueles que o título e o resumo não contemplavam a questão norteadora. Dessa forma, a amostra final foi constituída por 15 produções científicas.

Figura 1: Fluxograma representativo da triagem do material selecionado.



Em relação à ilustração dos resultados da pesquisa, elaborou-se quatro quadros no Microsoft Word. Para isso, foram selecionadas as seguintes variáveis: autor/ano, título do artigo, formação do autor principal, base de dados, título do periódico, Qualis Capes, idioma, país de origem, tipo de pesquisa, população-alvo, tamanho amostral e categorização dos principais assuntos discutidos em cada artigo, como por exemplo: 1) mecanismo de ação e 2) efeito. Finalizou-se a revisão integrativa por meio da análise e interpretação dos dados, da apresentação dos resultados e da síntese.

RESULTADOS

Para a realização da revisão integrativa, foram analisados 15 artigos, os quais foram publicados no recorte temporal dos últimos anos. Observou-se que 33,3% desses periódicos possuíam Qualis A1, 53,33% Qualis A2 e 13,33% Qualis A4. Além disso, verificou-se que os estudos, em sua totalidade, estavam em inglês (n=15) e que, destas, 33,33% foram realizadas na China (Quadro 1). Sendo 80% (n=12) correspondentes ao ano de 2022, além do único periódico que foi publicado mais de um artigo científico sobre o tema foi a revista "International Journal of Molecular Sciences" com 20%(n=3).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL. Patos, 2023.

Autores/Ano	Título do Artigo	BD	Título do Periódico	Qualis Capes	Idioma	País
Amini, Mohammadali; Abdolmaleki, Sohreh. (2022)	The Effect of Cannabidiol Coated by Nano-Chitosan on Learning and Memory, Hippocampal CB1 and CB2 Levels, and Amyloid Plaques in an Alzheimer's Disease Rat Model.	MEDLINE	Neuropsychobiology	A4	Inglês	Irã
Faria, D. *et al.* (2022)	Cannabidiol Treatment Improves Glucose Metabolism and Memory in Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease Rat Model: A Proof-of-Concept Study.	MEDLINE	International Journal Of Molecular Sciences	A2	Inglês	Brasil
Frandsen, J.; Narayanasamy, P. (2022)	Effect of Cannabidiol on the Neural Glyoxalase Pathway Function and Longevity of Several C. elegans Strains Including a C. elegans Alzheimer's Disease Model.	MEDLINE	ACS Chemical Neuroscience	A2	Inglês	Estados Unidos
Kim, J. *et al*. (2023)	The Cannabinoids, CBDA and THCA, Rescue Memory Deficits and Reduce Amyloid-Beta and Tau Pathology in an Alzheimer's Disease-like Mouse Model.	MEDLINE	International Journal of Molecular Sciences	A2	Inglês	Coreia do Sul
Kreilaus, Fabian; Przybyla, Magdalena; Ittner, Lars; Karl, Tim. (2022)	Cannabidiol (CBD) treatment improves spatial memory in 14-month-old female TAU58/2 transgenic mice.	MEDLINE	Behavioural Brain Research	A2	Inglês	Austrália

Mooko, T. *et al*. (2022)	Cannabis Sativa L. Flower and Bud Extracts Inhibited In vitro Cholinesterases and ß-Secretase Enzymes Activities: Possible Mechanisms of Cannabis Use in Alzheimer Disease.	MEDLINE	Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets	A4	Inglês	África do Sul
Paes-Colli, Y. *et al*. (2022)	Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice	Periódico Capes	Frontiers in Cellular Neuroscience	A1	Inglês	Brasil
Weng, Z. *et al*. (2023)	Parkin Mediates Cannabidiol Prevention of Amyloid-Beta-Induced Senescence in Human Astrocytes.	MEDLINE	Cannabis and Cannabinoid Research	A1	Inglês	Áustrália
Weng, Z. *et al*. (2023)	Parkin Mediates Cannabidiol Prevention of Amyloid-Beta-Induced Senescence in Human Astrocytes.	MEDLINE	Cannabis and Cannabinoid Research	A1	Inglês	Austrália
Xiang, X. *et al.* (2022)	Activation of GPR55 attenuates cognitive impairment, oxidative stress, neuroinflammation, and synaptic dysfunction in a streptozotocin-induced Alzheimer's mouse model.	MEDLINE	Pharmacology Biochemistry and Behavior	A1	Inglês	China
Xiang, X. *et al.* (2022)	Activation of GPR55 attenuates cognitive impairment and neurotoxicity in a mouse model of Alzheimer's disease induced by Aß1-42 through inhibiting RhoA/ROCK2 pathway.	MEDLINE	Progress in & Neuropsicofarmacol Biological Psychiatry	A1	Inglês	China
Yang, S. *et al*. (2022)	Cannabidiol Enhances Microglial Beta-Amyloid Peptide Phagocytosis and Clearance via Vanilloid Family Type 2 Channel Activation.	MEDLINE	International journal of molecular sciences	A2	Inglês	China
Yousaf, M. *et al*. (2022)	Neuroprotection of Cannabidiol, Its Synthetic Derivatives and Combination Preparations against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Neurological Disorders.	MEDLINE	Molecules	A2	Inglês	Paquistão

Zhang, X. *et al*. (2022).	Roles of Cannabidiol in the Treatment and Prevention of Alzheimer's Disease by Multi-target Actions.	MEDLINE	Mini-Reviews in Medicinal Chemistry	A2	Inglês	China
Zhang, Y. *et al*. (2022)	Cannabidiol protects against Alzheimer's disease in C. elegans via ROS scavenging activity of its phenolic hydroxyl groups.	MEDLINE	European Journal of Pharmacology	A2	Inglês	China

De acordo com o quadro 2, a metodologia empregada em destaque foi o estudo prognóstico. Quanto à população-alvo, a maioria correspondeu a pacientes portadores de Alzheimer.

Quadro2: Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RIL. Patos, 2023.

Autores/Ano	**Tipo de pesquisa**	**População-alvo**	**Tamanho amostral**
Paes-Colli, Y. *et al.* (2022)	Revisão de literatura	Pacientes com Alzheimer, Parkinson e Esclerose Múltipla	0
Amini, Mohammadali; Abdolmaleki, Sohreh. (2022)	Fatores de risco	Portadores de Alzheimer	35
Faria, D. *et al.* (2022)	Estudo de prova de conceito	Portadores de Alzheimer	12
Frandsen, J.; Narayanasamy, P. (2022)	Revisão de literatura	Pacientes portadores de Alzheimer	-
Kim, J. *et al.* (2023)	Estudo de etiologia	Pacientes portadores de Alzheimer	0
Kreilaus, Fabian; Przybyla, Magdalena; Ittner, Lars; Karl, Tim. (2022)	Estudo prognóstico	Pacientes com déficit de memória	-
Mooko, T. *et al*. (2022)	Estudo primário	Portadores de Alzheimer	0
Wang, Y. *et al*. (2022)	Estudo observacional	Pacientes portadores de Alzheimer	27
Weng, Z. *et al.* (2023)	Estudo prognóstico	Pacientes portadores de Alzheimer	0
Xiang, X. *et al.* (2022)	Estudo de prognóstico	Portadores de Alzheimer	
Xiang, X. *et al.* (2022)	Estudo prognóstico	Portadores de Alzheimer	0
Yang, S. *et al*. (2022)	Estudo prognóstico	Pacientes portadores de Alzheimer	19
Yousaf, M. *et al*. (2022)	Revisão de literatura	Pacientes portadores com epilepsia, esclerose múltipla, lesões cerebrais isquêmicas, dor neuropática, esquizofrenia e doença de Alzheimer	0
Zhang, X. *et al*. (2022)	Revisão de literatura	Portadores de Alzheimer	0
Zhang, Y.*et al*. (2022)	Estudo prognóstico	Portadores de Alzheimer	-

Em consonância com o quadro 3, observou-se que, de acordo com os principais resultados, o canabinoides podem ser usados no tratamento de doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer, doença de parkison e esclerose múltipla. Percebe-se que, quando utilizado para a DA ele tem uma melhor eficácia, atuando, principalmente, diminuindo a neuroinflamação pela redução da atividade astrocítica, do canal iônico TRPV2 e da proteína Tau.

Quadro3: Principais Resultados. Patos, 2023.

Autores/Ano	**Objetivos**	**Principais Resultados**
Paes-Colli, Y. *et al*. (2022)	Descrevemos o papel desempenhado pelo sistema endocanabinóide na fisiopatologia do Alzheimer, Parkinson e Esclerose Múltipla, principalmente a nível neuroimunológico. Também discutimos as evidências da correlação entre os fitocanabinóides e seus efeitos terapêuticos nesses distúrbios	Fitocanabinóides e CBM podem reverter aspectos celulares, moleculares e comportamentais alterados em modelos de DA, DP e EM. Na DA, estudos relataram redução na reatividade astrocítica, neuroinflamação, perda de memória e escores cognitivos, enquanto na DP observou-se redução na morte celular de neurônios dopaminérgicos e neuroinflamação, associada à recuperação da capacidade motora e cognitiva em animais. Além disso, na EM, estudos também descrevem redução da neuroinflamação, além de diminuição da infiltração de linfócitos no SNC e gravidade da espasticidade
Amini, Mohammadali; Abdolmaleki, Sohreh. (2022)	Considerar o efeito do canabidiol (CBD) revestido por nanoquitosana no aprendizado e na memória , nos níveis do receptor canabinóide hipocampal tipo 1 (CB1) e do receptor canabinóide tipo 1 (CB2) eplacas amilóides em um modelo de rato AD .	A indução de Alz aumentou significativamente as placas de Aß e as células mortas em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$).
Faria, D. *et al.* (2022)	Avaliar por FDG PET o efeito do tratamento com canabidiol por 7 dias no metabolismo da glicose cerebral e na função cognitiva em um modelo de rato icv-STZ.	O canabidiol demonstrou propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias. O canabidiol pode ser um tratamento precoce para o processo neurodegenerativo observado na DA.
Frandsen, J.; Narayanasamy, P. (2022)	Examinar os efeitos do canabidiol nos neurônios cerebelares e em várias cepas de Caenorhabditis elegans.	Uma quantidade limitada de canabidiol pode prevenir danos celulares mediados por metilglioxal por meio do aprimoramento da via neural da glioxalase e prolongar a vida útil e a sobrevivência de C. elegans, incluindo uma cepa transgênica de C. elegans que modela a doença de Alzheimer.
Kim, J. *et al*.(2023)	Determinar se o CBDA e o THCA melhoram as características semelhantes à doença de Alzheimer (AD) in vitro e in vivo.	Canabidiol exibiu efeitos anti-hiperalgesia e anti-inflamatórios. O tetrahidrocanabinólico também mostrou efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores que podem ser benéficos para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Ácido canabidiólico e tetrahidrocanabinólico podem penetrar na barreira hematoencefálica (BHE) e afetar o sistema nervoso central.

Kreilaus, Fabian; Przybyla, Magdalena; Ittner, Lars; Karl, Tim. (2022)	Elucidar os efeitos do canabidiol (CBD) na melhora da memória espacial.	A memória de referência espacial prejudicada de camundongos transgênicos tratados com veículo foi restaurada pelo tratamento crônico com CBD . O CBD crônico também reduziu os comportamentos do tipo ansiedade e diminuiu o congelamento associado ao medo contextual em todos os camundongos .
Mooko, T. *et al*. (2022)	Avaliar o efeito das partes aéreas da Cannabis sativa L. sobre as atividades das enzimas colinesterases e β-secretases como um dos possíveis mecanismos da doença de Alzheimer.	Os extratos hexânico e diclorometânico apresentaram melhor potencial inibitório da atividade da colinesterase, enquanto água, hexano, diclorometano:metanol (1:1) e metanol apresentaram potencial inibitório da atividade da enzima β-secretase. Todos os extratos não apresentaram efeito citotóxico em pré-adipócitos e células vero após 24 e 48 horas de exposição.
Wang, Y. *et al*. (2022)	Avaliar do efeito modificador do tratamento com baixas doses de THC no aprendizado espacial e na memória e nos mecanismos associados em camundongos APP/PS1 de 14 a 17 meses de idade, que são conhecidos por exibir produção elevada de Aβ e aumento de Aβ disposição no cérebro com função de memória prejudicada	Delta-9-tetraidrocanabinol (THC) inibiu a agregação de Aβ dentro de uma faixa de dose segura. Os resultados do teste do labirinto aquático do braço radial (RAWM) demonstraram que o tratamento com 0,02 e 0. 2 mg/kg de THC por três meses melhorou significativamente o desempenho de aprendizado espacial de camundongos APP/PS1 envelhecidos de maneira dose-dependente. Os resultados das análises de proteínas revelaram que o tratamento com baixas doses de THC diminuiu significativamente a expressão de oligômeros Aβ, fosfo-tau e tau total, e aumentou a expressão de monômeros Aβ e fosfo-GSK-3β (Ser9) nos tecidos cerebrais tratados com THC.
Weng, Z. *et al*. (2023)	Medir características de senescência induzida por beta- amilóide (Aß), incluindo ß- galactosidase associada à senescência (SA-ß-gal), p16INK4A, p21WAF1 e p53.	Em astrócitos humanos, mostramos que o tratamento com Aß, um agente patogênico endógeno da DA, resulta em um aumento na porcentagem de células positivas para SA-ß-gal e induz espécies reativas de oxigênio mitocondrial (ROS). No entanto, o tratamento com CBD protege da senescência induzida por Aß
Xiang, X. *et al.* (2022)	Investigar os efeitos neuroprotetores do O-1602, um agonista de GPR55, no modelo de camundongo com DA induzida por estreptozotocina (STZ).	O tratamento com O-1602 reverteu a regulação negativa de GPR55 induzida por STZ , reduziu a atividade da ß- secretase 1 (BACE1) e o nível de Aß1-42 e aboliu a regulação positiva da atividade da acetilcolinesterase (AChE) no hipocampo e córtex frontal .
Xiang, X. *et al.* (2022)	Determinar os efeitos do O-1602, um agonista específico do receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55), no comprometimento do aprendizado e da memória induzidos pela injeção intracerebroventricular (icv) de Aß1-42 (400 pmol/ camundongo) em camundongos .	O O-1602 pode reverter o comprometimento cognitivo e a neurotoxicidade induzidos por Aß1-42 em camundongos pela inibição da via RhoA/ROCK2. Tomados em conjunto, esses achados sugerem que o GPR55 pode ser um novo e promissor alvo para o tratamento da DA.
Yang, S. *et al*. (2022)	Investigar se o CBD aumenta a fagocitose Aβ microglial e a depuração através do canal TRPV2	A expressão de TRPV2 foi reduzida no córtex e hipocampo de modelos de camundongos e pacientes com DA. O canabidiol melhorou a fagocitose microglial amilóide -ß através da ativação do TRPV2, o que aumentou a expressão de mRNA da fagocitose-receptores relacionados, mas o knockdown de TRPV2 ou Trem2 resgatou a expressão.

Yousaf, M. *et al*. (2022)	Resumir as potenciais propriedades anti-neuroinflamatórias do CBD.	É efetiva a terapêutica do canabinoides no tratamento de distúrbios neurológicos a partir de sua ação no tratamento da neuroinflamação mediada pela micróglia.
Zhang, X. *et al*. (2022)	Resumir os mecanismos subjacentes e os efeitos protetores do CBD nas vias de sinalização e receptores centrais envolvidos na patogênese da DA, incluindo o sistema endocanabinóide (eCBs), o receptor transitório de potencial vanilóide tipo 1 (TRPV1) e o receptor do Receptor Ativado pelo Proliferador de Peroxissoma (PPAR).	O canabidiol (CBD) possui várias atividades farmacológicas, incluindo anti-inflamatória, anti-atividades oxidativas e neuroprotetoras. Tem sido sugerido como um potencial medicamento multialvo para o tratamento da DA.
Zhang, Y.*et al*. (2022)	Elucidar o mecanismo pelo qual o CBD melhora a DA in vivo.	O canabidiol (CDB) alivia a progressão da DA induzida por Aß, mas não da DA induzida pela proteína tau ou da doença de Parkinson induzida por α-syn. O CDB falhou em prevenir a formação de agregação de folhas ß in vitro.

Em concordância com a categorização dos estudos selecionados, constatou-se que os autores dos periódicos focaram em analisar o efeito de anti-hiperalgesia e anti-inflamatórios do canabidiol, fazendo com que ocorra uma diminuição da inflamação neural desses pacientes. Além disso, o mecanismo de ação principal estudado foi pelo delta-9-tetraidrocanabinol que age diretamente diminuindo a agregação das placas beta amiloides e causando inibição da atividade da colinesterase.

Quadro4: Categorização dos achados da RIL. Patos, 2020.

Categorias	**Subcategorias**	**Autores/Ano**
Mecanismo de ação	Tratamento com beta amiloide que aumenta as células positivas para ß-galactosidase associada à senescência	Weng, Z. *et al*. (2023)
	ativação do TRPV2, o que aumentou a expressão de mRNA da fagocitose-receptores.	Yang, S. *et al*. (2022)
	Delta-9-tetraidrocanabinol (THC) inibiu a agregação de beta amiloide (Aβ). Efeitos: diminuiu significativamente a expressão de oligômeros Aβ, fosfo-tau e tau total.	Wang, Y. *et al*. (2022)
	O O-1602 pode reverter o comprometimento cognitivo pela inibição da via RhoA/ROCK2.	Xiang, X. *et al.* (2022)
		Xiang, X. *et al.* (2022)
	Diminuição da gravidade da doença de alzheimer pela proteína beta amiloide.	Zhang, Y.*et al*. (2022)
		Amini, Mohammadali; Abdolmaleki, Sohreh. (2022

	Extratos hexânico e diclorometânico apresentaram melhor potencial inibitório da atividade da colinesterase.	Mooko, T. *et al*. (2022)
Efeito	Redução na reatividade astrocítica, neuroinflamação, perda de memória e escores cognitivos	Paes-Colli, Y. *et al*. (2022)
	Anti-hiperalgesia e anti-inflamatórios. mecanismo: Ácido canabidiólico e tetrahidrocanabinólico penetram na barreira hematoencefálica (BHE).	Kim, J. *et al*. (2023)
	Diminui a neuroinflamação dos neurônios.	Yousaf, M. *et al*. (2022)
	Diminuição dedanos neurais. Mecanismo: aprimoramento da via neural da glioxalase.	Frandsen, J.; Narayanasamy, P. (2022)
	Aboliu a regulação positiva da atividade da acetilcolinesterase (AChE) no hipocampo e córtex frontal.	Xiang, X. *et al.* (2022)
	Propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias.	Faria, D. *et al.* (2022)
	O canabidiol crônico também reduziu os comportamentos do tipo ansiedade e diminuiu o congelamento associado ao medo.	Kreilaus, Fabian; Przybyla, Magdalena; Ittner, Lars; Karl, Tim. (2022)
	Anti-Inflamatória, anti-atividades oxidativas e neuroprotetoras.	Zhang, X. *et al*. (2022)

DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurológico oriundo da deposição de placas de beta-amilóides devido a ativação microglial crônica, que desencadeia a produção de substâncias pró-inflamatórias como a IL-6 e TNF-α, por exemplo (PAES-COLLI *et al*., 2022; YOUSAF *et al*., 2022). Estudos *in vitro* examinaram o efeito do canadibiol (CBD) na micróglia, certificando sua ação anti-inflamatória sobre essas células, de modo que após 3 semanas de tratamento, houve diminuições significativas na deposição de Aβ, resultando na melhora da capacidade cognitiva dos animais em análise. Entretanto, esses estudos perscrutaram apenas a ação das células neuronais isoladamente, desconsiderando a interação constante delas com o restante do SNC, de modo que inviabilizou a análise da eficácia em animais (YOUSAF *et al*., 2022).

De acordo com Paes-colli *et al*. (2022) e Kim *et al.* (2023), a modulação do sistema endocabinoide apresenta-se como método viável no que se refere ao tratamento de doenças neurológicas, como a DA, por exemplo. Isso se deve ao fato desse sistema controlar a deposição das placas de beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína Tau, que também é responsável pela manifestação de sintomas característicos da doença, como a morte de neurônios e o colapso de sinapses. (PAES-COLLI *et al*., 2022; FARIA *et al*., 2022; KIM *et al*., 2023;). Nesse aspecto,

o controle do ECS detém a capacidade de abrandar fatores motrizes da Doença de Alzheimer. Ensaios pré-clínicos constataram que o uso de THC ampliou o desempenho cognitivo e reduziu a ativação glial e a neuroinflamação de forma mais efetiva quando comparado a análogos sintéticos (PAES-COLLI *et al*., 2022; KIM *et al*., 2022; WANG *et al*., 2022; FARIA *et al*., 2022). Nesse aspecto, o CBD também apresentou essas características neuroprotetivas, pois além de reduzir a liberação de interleucinas, apresentou caráter antissenescente e anti-apoptótico de neurônios (WANG *et al*., 2023).

Sob esse óbice, ensaios clínicos feitos em ratos sob a administração de CBD, por períodos de 7 e 15 dias — a uma dosagem de 10mg/Kg — ocasionou uma redução na liberação de IL-1β e de outros fatores contribuintes para o processo inflamatório. demonstrando o caráter neuroprotetivo e anti-inflamatório dos fitocanabinoides no sistema nervoso (PAES-COLLI *et al*., 2022).

Segundo Kim *et al*. (2023), o íon cálcio é responsável pela ativação e inativação de várias vias de sinalização, de modo que um desequilíbrio iônico envolvendo esse elemento pode ocasionar um colapso sináptico, comprometendo a memória e a capacidade de aprendizagem. Outrossim, a desordem dos níveis de cálcio pode afetar a produção da proteína beta-amiloide e a fosforilação da Tau, configurando a relação do Ca^{2+} com a DA. Além disso, o influxo desse íon — quando em quantidades desregradas — desativa uma via essencial para a sobrevivência dos neurônios, a via BDNF, de modo a potencializar estados de demência e de morte neuronal, prejudicando sinapses e comprometendo a memória e a aprendizagem.

Sob esse viés, a eficácia do uso de CBD e do THC como terapia para a DA, encontra-se fundamentada, também, na ação desses fitoterápicos sobre o íon cálcio. Estudos realizados em camundongos, a base de fluorescência com Fluo-4 AM para medir a quantidade de cálcio em neurônios primários, certificaram que o tratamento com o CBDA e o THCA reduziu os níveis desse íon e a morte celular desses neurônios. (KIM *et al*., 2023).

Outros estudos têm evidenciado que os fitocanabinoides podem auxiliar no processo de aprendizagem e no impedimento da perda de memória em camundongos. Para isso, aplicou-se 3μg de $A\beta_{1-42}$ em ratos e, dois dias após, houve a associação com o CBDA ou com o TCHA. Após isso, os animais foram submetidos a labirintos aquáticos para medir-se a capacidade geoespacial deles. Então, decifrou-se que a presença de CBDA ou de TCHA associada a $A\beta_{1-42}$ facilitou a capacidade de localização dos camundongos na plataforma quando comparada com ratos que estavam submetidos omente a $A\beta_{1-42}$ (KIM *et al*., 2023).

Uma causa menos comum da patologia de Alzheimer está relacionada ao metabolismo da glicose, pois a dessensibilização dos receptores de insulina presentes no cérebro é um

indicativo precoce da doença esporádica. Isto é, a DA esporádica é caracterizada como uma condição relutante à insulina, sendo o canabidiol um potencial interventor nesse quadro, tendo em vista sua ação no hipometabolismo da glicose. Estudos feitos com imagens PET avaliaram o metabolismo cerebral da glicose em camundongos com altos níveis de estreptozotocina na ausência e presença do canadibiol, de modo que a perda de peso em ratos sob o efeito da CBD foi mais amena do que naqueles com apenas o STZ. As imagens também mostraram um maior reconhecimento de objetos novos pelos animais sob efeito do CBD+STZ (FARIA *et al*., 2022).

De acordo com Yang *et al*. (2022), em estudos relacionados, o canabidiol ampliou a fagocitose e a depuração de beta-amiloide na micróglia através de um canal de cátions chamado TRPV2. Isto é, o CBD age como agonista do TRPV2, que se encontra em níveis reduzidos em pessoas com Doença de Alzheimer. Ao ser ativado, o canal tipo 2 da família vaniloide melhora a produção de ATP e a função das mitocôndrias na micróglia. A análise foi realizada através de uma cadeia de polimerase em tempo real, que concluiu que o canadibiol tornou mais expressivo o RNA-m do TRPV2 na micróglia e potencializou suas funções. Ficou claro, portanto, que o TRPV2 se demonstrou como um alvo terapêutico no que se refere a DA e o fitocanabinoide como um provável medicamento para o tratamento da doença.

As propriedades antioxidantes e anti-neuroinflamatórias do fitocanabinoide canabidiol foram analisadas no estudo de Kreilaus *et al*. (2022), o qual relataram a redução dos processos neuroinflamatórios, o aumento da neurogênese e dos fatores pró-sobrevivência, como o fator neurotrófico derivado do cérebro. Ademais, o canabidiol apresenta a capacidade de inibir a hiperfosforilação da tau in vitro**,** demonstrando grande importância no tratamento da doença de Alzheimer, a qual compartilha a marca patológica de emaranhados neurofibrilares intracelulares, que resultam da hiperfosforilação da proteína tau associada aos microtúbulos. O estudo também demonstrou que o CBD é eficaz na reversão dos déficits de memória social, de reconhecimento de objetos, e de memória espacial a partir de análises dos déficits comportamentais e cognitivos em um modelo de camundongos transgênicos fêmeas com isquemia cerebral. A memória de referência espacial prejudicada desses camundongos transgênicos foi restaurada pelo tratamento crônico com CBD, o qual também reduziu a ansiedade e o congelamento associado ao medo.

Paralelamente, além das propriedades anti-inflamatórias e da reversão dos déficits cognitivos na memória de reconhecimento social e de objetos, Zhang *et al*. (2022) demonstraram que o CBD protege contra a neurotoxicidade mediada por beta-amilóide (A*β)* e ativada por microglia *in vitro*, sendo uma estratégia neuroprotetora para o tratamento da doença do Alzeheimer, tendo em vista que a agregação de beta-amiloide fora das células neuronais ou

a formação de emaranhados neurofibrilares (NFT) dentro da célula desempenham papéis cruciais durante a progressão da doença. Contudo, diferentemente do estudo de Kreilaus *et al*. (2022), Zhang *et al*. (2022) não relataram o alívio da progressão da DA induzida pela proteína tau com o uso do CBD, pois os achados de Zhang *et al*. (2022) só identificaram o alívio na progressão da DA induzida por beta-amilóide. Dessa maneira, relatou-se que os grupos hidroxila fenólicos do CBD são críticos para a eliminação de espécies reativas de oxigênio *in vitro* e *in vivo*, aliviando a agregação de beta-amilóide *in vivo* e melhorando a neurotoxicidade associada.

Da mesma forma que Kreilaus *et al*. (2022) e Zhang *et al*. (2022), Li *et al*. (2022) indicaram que o canabidiol possui várias atividades farmacológicas, incluindo anti-inflamatória, anti- oxidativas e neuroprotetoras. Os efeitos protetores do CBD nas vias de sinalização e receptores centrais envolvidos na patogênese da DA, incluem o sistema endocanabinoide (ECBs), o receptor transitório de potencial vaniloide tipo 1 (TRPV1) e o receptor do Receptor Ativado pelo Proliferador de Peroxissoma (PPAR).

Nesse contexto, Xiang *et al*. (2022) demonstraram que o O-1602, um agonista de GPR55, apresenta potentes efeitos neuroprotetores contra a neurotoxicidade induzida por estreptozotocina, sendo um novo e promissor alvo para o tratamento da DA. Uma única injeção intracerebroventricular de estreptozotocina produz déficits cognitivos em camundongos, bem como o acúmulo de beta-amilóides, hiperfosforilação de tau, deficiência colinérgica e disfunção sináptica. Assim, esse modelo pode mimetizar as alterações comportamentais, neuroquímicas e estruturais da doença do Alzheimer. O GPR55 é um receptor acoplado à proteína G, que pode ser ativado por endocanabinóides e transmissores lipídicos. A análise de Xiang *et al*. (2022) identificou que os agonistas de GPR55, como o O-1602, além de apresentar o efeito neuroprotetor, aumentou a proliferação de células-tronco neurais, promoveu a neurogênese hipocampal adulta precoce, reverteu a regulação negativa de GPR55 induzida por estreptozotocina, suprimiu o estresse oxidativo induzido por estreptozotocina , (diminuindo o nível de malondialdeído, e aumentando os níveis de glutationa, superóxido dismutases e catalase), atenuou a neuroinflamação pela diminuição da série de citocinas pró-inflamatórias, e melhorou a disfunção sináptica ao promover a regulação positiva da proteína PSD-95 nos camundongos tratados com estreptozotocina.

Quanto à perspectiva do canabidiol revestido por nano- quitosana, Amini e Abdolmaleki (2022) o bom potencial no aprendizado e na memória, aumentando os níveis do receptor canabinóide hipocampal tipo 1 (CB1) e do receptor canabinóide tipo 1 (CB2), e na redução das placas beta-amilóides. O estudo de Amini e Abdolmaleki (2022) envolveu 35 ratos

Wistar machos, os quais foram divididos aleatoriamente em 5 grupos (n = 7 em cada) para ser administrado o peptídeo beta- amiloide 1-42 com a nanoquitosana e o canabidiol. O teste do labirinto aquático de Morris (MWM) foi utilizado para avaliar o aprendizado e a memória dos animais. Já a expressão gênica e proteica de CB1 e CB2 foi realizada por métodos de PCR em tempo real e imuno-histoquímica.

Concomitante ao estudo de Xiang *et al*. (2022), a análise de Wang *et al*. (2022) relatou os efeitos neuroprotetivos do O-1602 no comprometimento do aprendizado e da memória induzidos pela injeção intracerebroventricular de beta-amilóide 1-42. Outrossim, Wang *et al*. (2022) mostraram que a via RhoA/ROCK desempenha um papel importante na regulação de beta-amilóide, e sua inibição é considerada uma nova estratégia neuroprotetora para a DA. RhoA é um membro da família Rho GTPase, e a inibição de RhoA pode mitigar a produção de beta-amilóide. Nesse sentido, o O-1602 reverte o comprometimento cognitivo e a neurotoxicidade induzidos pelo beta-amilóide 1-42 pela inibição da via RhoA/ROCK2.

A análise de Mooko *et al.* (2022) avaliou o efeito das partes aéreas do CBD sobre as atividades das enzimas colinesterases e ß- secretases, como um dos possíveis mecanismos da doença de Alzheimer. As concentrações de canabidiol foram comparativamente altas no hexano e diclorometano do que em diclorometano metanol e extratos de metanol. Os extratos foram avaliados quanto à atividade de acetilcolinesterase, butirilcolinesterase e ß- secretase, e caracterizados por cromatografia em camada fina de alta eficiência e cromatografia líquida de alta eficiência para suas impressões digitais químicas. Os extratos de hexano e diclorometano mostraram um melhor potencial inibitório para a atividade da colinesterase, enquanto água, hexano, diclorometano metanol e metanol mostraram um potencial inibitório para a atividade da enzima ß- secretase. Dessa forma, Mooko *et al.* (2022) explicaram o mecanismo pelo qual os sintomas da DA podem ser tratados e gerenciados pelos extratos de CBD.

Por fim, é oportuno ressaltar que essa revisão integrativa apresentou limitações referentes a número reduzido de bases de dados para a elaboração da pesquisa. Contudo, catalogou-se um número importante de investigações. Destarte, a partir deste estudo e do que foi sinalizado, novas pesquisas são necessárias para elucidar o uso do canabidiol como coadjuvante no tratamento do Alzheimer, objetivando alcançar resultados promissores e semelhantes a esta revisão realizada.

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o Canabidiol como terapia coadjuvante da doença de Alzheimer apresenta melhoras significativas no quadro sintomatológicos. Isso porque o CBD atual no mecanismo fisiopatológico da doença. O efeito do canadibiol (CBD), na micróglia, é anti-inflamatório e reduz deposição de peptídeos beta-amiloide Aβ, o que melhora da capacidade cognitiva. Além de diminuir a neuroinflamação, promove o aumento da neurogênese e dos fatores pró-sobrevivência, como o fator neurotrófico derivado do cérebro e inibe a hiperfosforilação da tau in vitro. Por fim, o CBD atua diminuindo outros sintomas associados que podem reduzir a qualidade de vida do portador de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

TRINDADE, C. S.; RAMOS, A. L. Influência dos programas de educação sobre o sono de crianças e adolescentes: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem. São Paulo, SP.** 2020;33:eAPE20190193. https://doi.org/10.37689/acta-ape/2020AR01936

MCKENZIE, J.E., BRENNAN, S.E., RYAN, R.E., THOMSON, H.J., JOHNSTON, R.V. AND THOMAS, J. (2019). Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. In Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (eds J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M.J. Page and V.A. Welch). https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch3

de Alzheimer, T. D. D. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017.

Patterson C. World Alzheimer Report 2018. O estado da arte da pesquisa em demência: Novas fronteiras. https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018

SCHILLING, L. P. et al. Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dementia & neuropsychologia**, v. 16, n. 3 Suppl 1, p. 25–39, 2022.

Rayanne, Patricia, et al. "Atenção Farmacêutica Na Doença de Alzheimer." Research, Society and Development, vol. 10, no. 13, 17 Oct. 2021, p. e385101321247, https://doi.org/10.33448/rsd-v10i13.21247.

Ribeiro, Helem F., et al. “Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP): Características Neuropatológicas E Variantes Genéticas Associadas.” Revista de Neuro-Psiquiatria, vol. 84, no. 2, 9 Aug. 2021, pp. 113–127, https://doi.org/10.20453/rnp.v84i2.3998.

FACCO, V. B. et al. A Cannabis e os seus dilemas na psiquiatria. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 2, p. 7423–7426, 2023.

BRUCKI, S. M. D. et al. Cannabinoids in Neurology - position paper from scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 79, n. 4, p. 354–369, 2021.

CARVALHO, V. et al. quantificação de canabinoides em extratos medicinais de cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência. **Quimica nova**, v. 43, n. 1, p. 90–97, 2020.

Fernandes, R. G. B. M.; Souza, G. C. B.; Fajardo, M. A.; Sousa, P. D. O.; Souza, R. C. A. F.; Vilela, L. R. Efeitos terapêuticos do uso de canabinoides em doenças neurológicas e sistêmicas. **Revista Neurociência**s. Sete Lagoas. v. 30, n. 1, p. 1-18. 2022

YOUSAF, Muhammad; CHANG, Dennis; LIU, Yang; LIU, Tianqing; ZHOU, Xian. Neuroprotection of Cannabidiol, Its Synthetic Derivatives and Combination Preparations against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Neurological Disorders. **Molecules**, [S.L.], v. 27, n. 15, p. 4961, 4 ago. 2022. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/molecules27154961.

PAES-COLLI, Yolanda *et al*. Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: from hypothesis to clinical practice. **Frontiers In Cellular Neuroscience**: From Hypothesis to Clinical Practice, Rio de Janeiro, v. 16, p. 2-6, 30 maio 2022. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2022.917164. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2022.917164/full. Acesso em: 08 maio 2022.

KIM, Juyong *et al*. The Cannabinoids, CBDA and THCA, Rescue Memory Deficits and Reduce Amyloid-Beta and Tau Pathology in an Alzheimer’s Disease-like Mouse Model. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 6827, 6 abr. 2023. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijms24076827.

YANG, Shaobin *et al*. Cannabidiol Enhances Microglial Beta-Amyloid Peptide Phagocytosis and Clearance via Vanilloid Family Type 2 Channel Activation. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 10, p. 5367, 11 maio 2022. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijms23105367.

WANG, Yanhong *et al*. Low-Dose Delta-9-Tetrahydrocannabinol as Beneficial Treatment for Aged APP/PS1 Mice. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 2757, 2 mar. 2022. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijms23052757.

FARIA, Daniele de Paula *et al*. Cannabidiol Treatment Improves Glucose Metabolism and Memory in Streptozotocin-Induced Alzheimer’s Disease Rat Model: a proof-of-concept study. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 1076, 19 jan. 2022. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijms23031076.

WANG, Zhizhen *et al*. Parkin Mediates Cannabidiol Prevention of Amyloid-Beta-Induced Senescence in Human Astrocytes. **Mary Ann Liebert**, Eua, v. 8, n. 2, p. 1, 30 mar. 2023.

KREILAUS, F. *et al*. Cannabidiol (CBD) treatment improves spatial memory in 14-month-old female TAU58/2 transgenic mice. **Behav Brain Res,** v. 425, maio 2022. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35202719. Acesso em: 10 maio 2023.

ZHANG, Y. *et al*. Cannabidiol protects against Alzheimer's disease in C. elegans via ROS scavenging activity of its phenolic hydroxyl groups. ***Eur J Pharmacol,*** *v. 919, mar. 2022. Disponível em:* https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35181336*. Acesso em: 10 maio 2023.*

XIANG, X. T. *el al*. Activation of GPR55 attenuates cognitive impairment, oxidative stress, neuroinflammation, and synaptic dysfunction in a streptozotocin-induced Alzheimer's mouse model. ***Pharmacol Biochem Behav***, v. 214, mar. 2022. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35090841. Acesso em: 10 maio 2023.

AMINI, M.; ABDOLMALEKI, Z. The Effect of Cannabidiol Coated by Nano-Chitosan on Learning and Memory, Hippocampal CB1 and CB2 Levels, and Amyloid Plaques in an Alzheimer's Disease Rat Model. ***Neuropsychobiology***, v. 81, n.3, p. 171-183, 2022. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34727550. Acesso em: 10 maio 2023.

WANG, X. *et al.* Activation of GPR55 attenuates cognitive impairment and neurotoxicity in a mouse model of Alzheimer's disease induced by Aß$_{1-42}$ through inhibiting RhoA/ROCK2 pathway. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry ,*** v. 112, 2022. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34363866. Acesso em: 10 maio 2023.

MOOKO, T. *et al.* Cannabis Sativa L. Flower and Bud Extracts Inhibited In vitro Cholinesterases and ß-Secretase Enzymes Activities: Possible Mechanisms of Cannabis Use in Alzheimer Disease. ***Endocr Metab Immune Disord Drug Targets***, v. 22, n.3, 297-309, 2022. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33618651. Acesso em: 10 maio 2023.

LI, J. *et al.* Roles of Cannabidiol in the Treatment and Prevention of Alzheimer's Disease by Multi-target Actions. **Mini Rev Med Chem**, v. 22, n. 1, p. 43-51, 2022. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33797364. Acesso em: 10 maio 2023.