Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Viabilidade da Cannabis no tratamento de Alzheimer

Feasibility of Cannabis in the treatment of Alzheimer's

***Hallysson André de Oliveira Medeiros*[1]**
***Ana Luiza de Sousa Oliveira*[2]**
***Caio Saraiva de Freitas Figueiredo*[3]**
***Caio Lustosa Trindade*[4]**
***Milena Nunes Alves de Sousa*[5]**

RESUMO : Introdução: No mundo, em média, 50 milhões de pessoas possuem algum tipo de demência. Idade, genética, doenças cardiovasculares e traumatismo craniano são fatores de risco para o seu desenvolvimento. Visto o aumento dos casos de demência do tipo Alzheimer, a utilização de substâncias como a Cannabis para o tratamento da patologia torna-se cada vez mais discutida no âmbito médico, surgindo como terapia inovadora. **Objetivo:** Compreender a viabilidade da utilização da cannabis como tratamento inovador para a Doença de Alzheimer. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa, triados estudos dos bancos de dados da Scientific Electronic Library Online, Biblioteca Virtual em Saúde e Biblioteca nacional de medicina dos Estados Unidos, seguindo os critérios de exclusão e inclusão determinado, em que foram selecionados 26 artigos, para compor a amostragem final. **Resultados:** A maior parte dos estudos mostrou que a Cannabis é efetiva até certo ponto no tratamento de sintomas associados, porém, há necessidade de mais estudos para entender melhor a ação da planta e seus possíveis efeitos colaterais (80,7%). **Conclusão:** Os dados mostram a efetividade da cannabis como uma substância inovadora para o tratamento do Alzheimer, porém ainda são necessárias mais pesquisas para esclarecer os benefícios e malefícios no seu uso, além de sua segurança.

Palavras-chave: Terapêutica; mal de Alzheimer; Demência do tipo Alzheimer; Canabidiol.

ABSTRACT: Introduction: On average, 50 million people worldwide have some form of dementia. Age, genetics, cardiovascular diseases, and head trauma are risk factors for its development. Given the increase in cases of Alzheimer's-type dementia, the use of substances like Cannabis for the treatment of the condition is increasingly being discussed in the medical field, emerging as an innovative therapy. **Objective:** To understand the feasibility of using cannabis as an innovative treatment for Alzheimer's Disease. **Methodology:** This is an integrative review, screening studies from the databases of the Scientific Electronic Library Online, Biblioteca Virtual em Saúde, and National Library of Medicine of the United States, following predetermined exclusion and inclusion criteria, resulting in the selection of 26 articles for the final sample. **Results:** The majority of the studies showed that Cannabis is effective to some extent in treating associated symptoms; however, further studies are needed to better understand the plant's action and potential side effects (80.7%). **Conclusion:** The data shows the effectiveness of cannabis as an innovative substance for Alzheimer's treatment, but more research is still needed to clarify the benefits and risks of its use, as well as its safety.

Keywords: Therapeutics; Alzheimer's disease; Alzheimer's dementia; Cannabidiol.

[1] Graduando em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: hallyssonfilho@med.fiponline.edu.br
[2]Graduando em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: anaoliveira@med.fiponline.edu.br
[3] Graduando em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: caiofigueiredo@med.fiponline.edu.br
[4] Graduando em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: caiolustosa@med.fiponline.edu.br
[5] Doutora e Pós-Doutora em Promoção da Saúde. Pró-Reitora de Pós-graduação, Pesquisa e Extensão e Docente no Centro Universitário de Patos. E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br. ORCID: 0000-0001-8327-9147

INTRODUÇÃO

Segundo a *Alzheimer's Disease International* (2015), no mundo há, em média, 50 milhões de pessoas portadoras de algum tipo de demência e, para a década de 2050, é estimado que este número triplique para 131 milhões. Dentre elas, a grande maioria sofre com o mal de Alzheimer em que variáveis como idade, genética, doenças cardiovasculares e traumatismo craniano são possíveis fatores de risco para o seu desfecho.

Dentre as doenças neurodegenerativas, a Doença de Alzheimer (DA) vem se mostrando um grande desafio para a comunidade médica e científica. Essa neuropatologia é caracterizada por uma concentração extracelular de placas amiloides, emaranhados neurofibrilares intracelulares e morte neuronal (SELKOE; HARDY, 2016).

Atualmente, os tratamentos aprovados para a DA são baseados no uso inibidores de colinesterase e a memantina. Apesar de terapias promissoras, a grande maioria falha na terceira fase clínica de desenvolvimento de novos medicamentos, pois não cumprem metas de eficácia (CUMMINGS; TONG; BALLARD, 2019). Logo, a necessidade de novas formas terapêuticas ou de prevenção de sintomas na DA é uma demanda real e que cresce com o passar dos anos (SANTOS et al., 2022).

Tendo em vista a crescente relevância que a Cannabis tem no mundo atual, a utilização de suas substâncias como cannabidiol (CBD) e Tetrahidrocanabinol (THC) se tornam cada vez mais discutidas no âmbito da saúde. E uma das áreas com maior interesse nas substâncias da planta é a neurociência, por consequência dos efeitos do CBD no sistema nervoso central. Para Campos *et al.* (2016), estudos pré-clínicos e a conhecida segurança que o canabidiol tem para humanos faz da Cannabis um promissor tratamento para desordens cerebrais como as patologias neurodegenerativas.

É nesse contexto que a Cannabis surge como possível tratamento inovador, levando em conta a sua segurança e utilização de seus derivados e semelhantes na medicina atual em diversas patologias como o nabilona (Composto semelhante ao THC), nabiximols e dronabinol (THC Sintéticos) usados para aliviar a náusea e vômito causado pela quimioterapia, além do sativex, usado para aliviar dor neuropática. Ademais, extratos da planta cannabis foram usados com certo sucesso no alívio de alguns sintomas de outra doença neurodegenerativa como a esclerose múltipla (FRAGOSSO; CARRA; MACIAS, 2020). Isso

demonstra o grande potencial terapêutico que esse fitoterápico pode ter na área da neurociência como um todo.

Em um estudo realizado com objetivo de compreender a localização, expressão e função dos receptores canabinóides no Alzheimer, sugeriu que a administração intraventricular de canabinóides sintéticos em ratos diminui a ativação da micróglia, esta induzida pela Beta amilóide, além de prevenir comprometimento neuronal e perda de marcadores neuronais (RAMÍRES *et al.*, 2005). Ligações entre o sistema endocanabinóide e a DA foram vistas por artigos (BENITO *et al.*,2003; PAZOS *et al.,* 2004) e evidências que a utilização de THC talvez iniba ativamente a agregação da Beta-amilóide foi sugerida, pois inibe a atividade da acetilcolinesterase, o que leva a essa redução de agregação (EUBANKS *et al.*, 2008).

Com isso, o artigo em questão foi elaborado com o intuito de compreender a viabilidade da utilização da cannabis como tratamento inovador para a Doença de Alzheimer.

Método

O presente estudo é uma revisão Integrativa (RI), também denominada de revisão sistemática qualitativa, que pode ser sintetizado como um método de revisão que se baseia em estudos prévios para compreender um determinado problema em saúde (HERMONT *et al.*,2021)

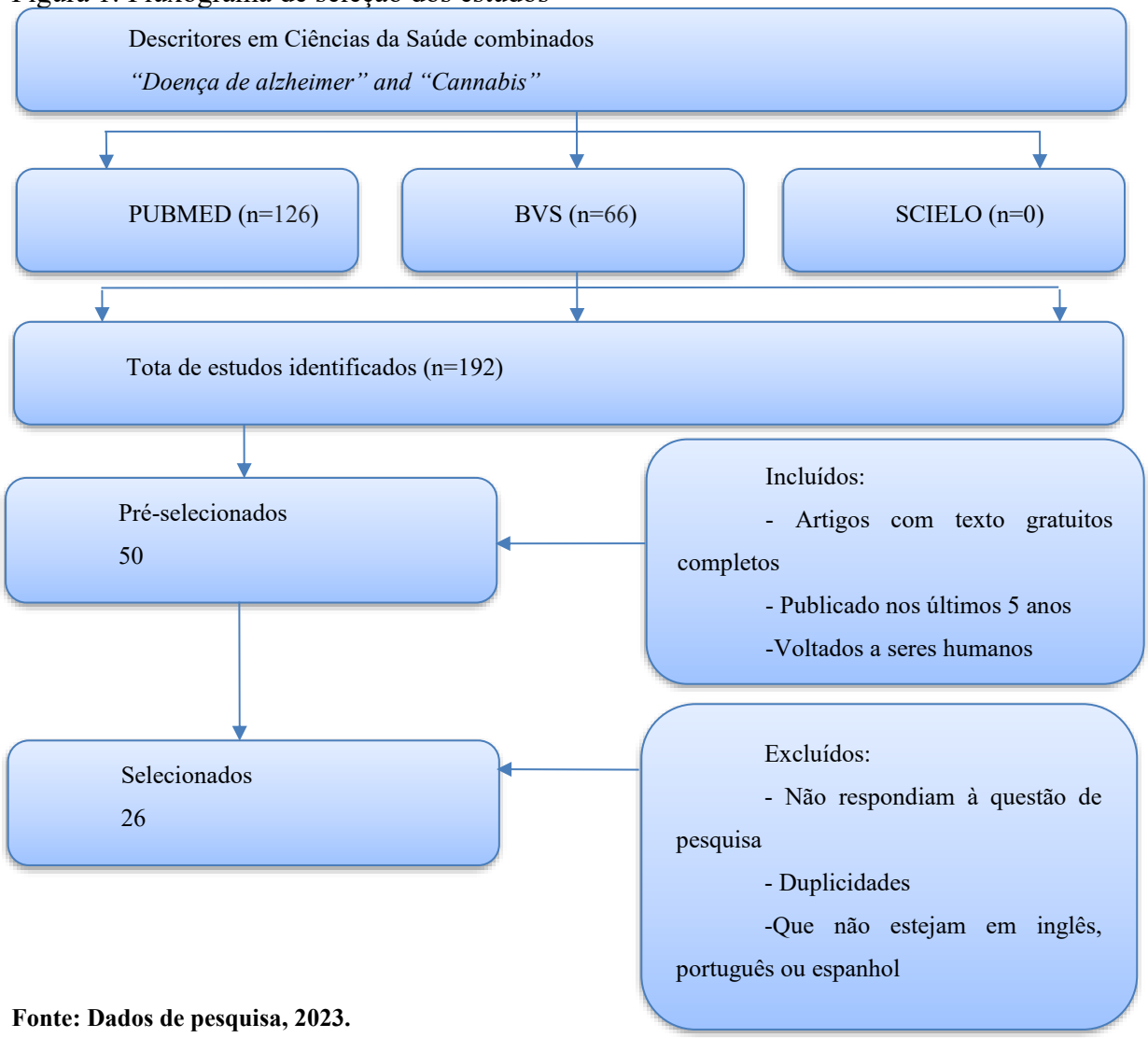
Para basear o estudo, foi utilizado a literatura recente como guia para a metodologia. Com isso, foi apropriado das seguintes etapas para a formação da RI: 1) Identificação do tema e seleção de questões de pesquisa; 2) Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão da pesquisa; 3) Identificação de estudos pré-selecionados e selecionados; 4) Categorização dos estudos selecionados; 5) Análise e interpretação dos resultados; 6) Apresentação da revisão e síntese do conhecimento (CANALI; REBELATO; FÁTIMA, 2018).

Seguindo a etapa 1, o tema foi determinado e elaborou-se a questão norteadora: “Qual a viabilidade da Cannabis no tratamento da Doença de Alzheimer?”. Na etapa 2 foram estabelecidos os critérios de inclusão: artigos com texto completo e gratuito; publicados nos últimos cinco anos e voltados a seres humanos. Além destes, os critérios de exclusão consistiram na não resposta da questão de pesquisa, na existência de duplicidade e em idiomas que não eram o português, inglês ou espanhol.

As bases de dados utilizadas foram: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde(BVS) e a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos(PUBMED). Continuando, na etapa 3 foi utilizado para pré-selecionar artigos utilizando Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para nortear a pesquisa dos estudos, além da utilização de operadores booleanos, sendo

eles: “Doença de Alzheimer” *AND* “Cannabis”. Utilizando os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 26 artigos (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

Na fase 4 foi realizada a coleta de dados nos artigos eleitos para a RIL. Contemplaram-se as características autores, ano de publicação, idioma, revista, tipo de estudo, principais conclusões, categorizando-as. Na 5ª etapa foi realizada a discussão em cima dos resultados apresentados no artigo, dando interpretações e comparando os resultados. Por fim, foram realizadas as conclusões finais sobre o objeto de estudo.

RESULTADOS

No Quadro 1, constata-se que 92,3% (n=24) dos artigos foram redigidos em inglês. No que tange às tipologias dos artigos, prevaleceram aqueles do gênero revisão, que totalizaram a maioria com 69,2% (n=18). Ademais, constatou-se um maior índice de textos publicados no ano de 2021, correspondendo a 26,9% (n=7), seguido pelo ano de 2020, com 19,2% (n=5).

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

Autores (Ano)	**Título**	**Idioma e País**	**Periódico**	**Tipo de Estudo**
Ozarowski *et al*. (2021)	Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action	Inglês	International Journal of Molecular Sciences	Revisão
Yousaf *et al.* (2022)	Neuroprotection of Cannabidiol, Its Synthetic Derivatives and Combination Preparations against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Neurological Disorders	Inglês	Molecules	Revisão
Reddy *et al.* (2020)	Targeting the endocannabinoid system: a predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies	Inglês	European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine Journal	Revisão
Schubert *et al*. (2019)	Efficacy of Cannabinoids in a Pre-Clinical Drug-Screening Platform for Alzheimer's Disease.	Inglês	Mol Neurobiol	Experimental
Abate *et al.* (2021)	Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy	Inglês	Biology	Revisão
Cooray *et al.* (2020)	Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review	Inglês	Molecular Neurobiology	Revisão
Kuharic *et al.*(2021)	Cannabinoids for the treatment of dementia	Inglês	Cochrane Library	Análise
Kim *et al.* (2019)	A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease - Focusing on CBD, THC	Inglês	Journal of Pharmacopuncture	Revisão
Peprah; McCormack (2019)	Medical Cannabis for the Treatment of Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]	Inglês	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Revisão
Coles; Steiner-Lim; Karl (2022)	Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease	Inglês	Front Neurosci,	Revisão
Shade; Ross; Bockstaele(2022)	Targeting the cannabinoid system to counteract the deleterious effects of stress in Alzheimer's disease	Inglês	Frontiers	Revisão
Timler *et al.* (2020)	Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial.	Inglês	Trials	Experimental

Bittes *et al.* (2021)	Uso dos canabinóides no tratamento de pessoas portadoras de Alzheimer	Português	REVISA	Pesquisa qualitativa
Levy; Galenbeck; Magid (2020)	Cannabis for Symptom Management in Older Adults.	Inglês	Medical Clinics of North America	Revisão
Palmieri; Vadalá (2023)	Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss.	Inglês	Clinical Therapeutics	Estudo diagnóstico
Laws; Smid (2022)	Evaluating Cannabis sativa L.'s neuroprotection potential: From bench to bedside.	Inglês	Phytomedicine	Revisão sistemática
Ruver-Martins *et al.* (2020)	Cannabinoid extract in microdoses ameliorates mnemonic and nonmnemonic Alzheimer's disease symptoms: a case report.	Inglês	Journal of Medical Case Reports	Estudo diagnóstico
Silva *et al.* (2022)	Uso terapêutico da cannabis medicinal em pessoas com doença neurológica degenerativa	Português	Revista de Pesquisa	Revisão sistemática
Leszko; Meenrajan (2021)	Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease.	Inglês	Complementary Therapies in Medicine	Estudo observacional
Kaskie *et al.* (2021)	Cannabis Use among Persons with Dementia and Their Caregivers: Lighting up an Emerging Issue for Clinical Gerontologists.	Inglês	Clinical Gerontologist	Pesquisa qualitativa
Abyadeh *et al*. (2021)	A Proteomic View of Cellular and Molecular Effects of Cannabis	Inglês	Biomolecules	Revisão
Bhunia *et al.* (2022)	Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review	Inglês	Front Pharmacol	Revisão
Paes-Colli *et al*. (2022)	Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice	Inglês	Frontiers in Cellular Neuroscience	Revisão
Cassano *et al*. (2020)	From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases	Inglês	Front Pharmacol	Revisão
Oliveira *et al.* (2022)	The gut microbiota in neurodegenerative diseases: revisiting possible therapeutic targets for cannabidiol	Inglês	Heliyon	Revisão
Plancarte-Sánchez *et al.* (2019)	Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides	Inglês	Gaceta médica de méxico	Revisão

Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

De acordo com o quadro 2 constatou-se que 80,7% dos artigos (n=21) consideram a Cannabis promissora, no entanto, ainda requer mais pesquisas.

Quadro 2: Categorização dos estudos selecionados na pesquisa

Categorias	**Autores (Ano)**	**n**	**%**
Inconclusivos	Reddy *et al.* (2020)	**21**	**80,7**
	Schubert *et al*. (2019)		
	Abate *et al.* (2021)		
	Cooray *et al.* (2020)		
	Kuharic *et al.*(2021)		

	Kim *et al.* (2019)		
	Peprah; McCormack (2019)		
	Coles; Steiner-Lim; Karl (2022)		
	Shade; Ross; Bockstaele(2022)		
	Timler *et al.* (2020)		
	Bittes *et al.* (2021)		
	Levy; Galenbeck; Magid (2020)		
	Laws; Smid (2022)		
	Ruver-Martins *et al.* (2020)		
	Silva *et al.* (2022)		
	Leszko; Meenrajan (2021)		
	Kaskie *et al.* (2021)		
	Abyadeh *et al*. (2021)		
	Paes-Colli *et al*. (2022)		
	Oliveira *et al.* (2022)		
	Plancarte-Sánchez *et al.* (2019)		
Considera a cannabis ineficiente	**-**	**0**	**0,0**
Considera a cannabis uma substância promissora	Ozarowski *et al*. (2021)	**5**	**19,3**
	Yousaf *et al.* (2022)		
	Palmieri; Vadalá (2023)		
	Bhunia *et al.* (2022)		
	Cassano *et al*. (2020)		

Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

DISCUSSÃO

Baseados nos dados mostrados, o canabidiol (CBD) foi apontado como uma opção de tratamento inovador para a Doença de Alzheimer (DA), porém a falta de estudos no tema faz com fique incerto os possíveis efeitos colaterais em contraste com os benefícios. Com isso, muitos artigos reiteram a necessidade de mais pesquisas sobre os possíveis malefícios e consequências do uso das substâncias advindas da cannabis na terapêutica da AD, tendo em vista os limitados ensaios clínicos realizados no tema. Apesar disso, uma porção significativa dos estudos classificados mostram a possível eficácia dos derivados da cannabis para o tratamento de sintomas associados ao Alzheimer, como agitação e dor (OZAROWSKI *et al.*, 2021; BOSNJAK *et al.*, 2021; SEOK *et al.*, 2019; COLES; STEINER-LIM; KARL, 2022; TIMLER *et al.*, 2020; LEVI; GALENBECK; MAGID,2020; PALMIERI; VADALÁ, 2023; RUVER-MARTINS *et al.,* 2022 ;SILVA *et al.,* 2022; ABYADEH *et al.,* 2021; PAES-COLLI *et al.*, 2022; PLANCARTE-SÁNCHEZ *et al.,* 2019)

Ademais, a necessidade de novas terapêuticas para a doença de Alzheimer faz com que os olhos se virem para substâncias como as derivadas da cannabis, já que, diante da literatura encontrada, não há contraindicações diretas ao uso. Ao decorrer dos anos, com a aparição de novos estudos e um aumento no

foco das pesquisas sobre o tema, os canabinoides podem ganhar protagonismo na melhora dos sintomas desse tipo de demência.

Corroborando com o último ponto, estudos feitos por Shelef *et al.* (2016), Herrmann *et al.* (2019) e Limeira; Nogueira, Sousa (2021) mostraram a eficácia de derivados e similares à Cannabis. O Nabilone e óleo medicinal da cannabis (OMC) respectivamente, na melhora de aspectos que podem levar a piora do Alzheimer, como o sono e a irritabilidade. Além disso, o uso do OMC evidenciou uma diminuição do estresse que o cuidador tem com o portador da doença, indicando uma melhora de qualidade de vida para ambos os lados. Ademais, Chiurchiù *et al.* (2016) apontaram a clara relação entre o sistema endocanabinóide e a diminuição da infiltração periférica de células imunológicas no sistema nervoso central, achado normalmente associado com doenças neurodegenerativas (LESZKO; MEENRAJAN, 2021; KASKIE *et al.,* 2021).

Além disso, outros estudos reforçam as propriedades neuroprotetoras da Cannabis, demonstrando as suas propriedades de controle da irritabilidade, antiinflamatória e até mesmo antioxidante. Essas propriedades se tornam especialmente úteis no Alzheimer, podendo atrasar o avanço da doença (PEPRAH; MCCORMACK, 2019; SHADE; ROSS; BOCKSTAELE, 2022; BITTES *et al.,* 2021; LAWS; SMID,2022; BHUNIA et al., 2022; CASSANO *et al.*, 2020; ALVES *et al.*, 2022; YOUSAF *et al.*, 2022; REDDY *et al.*, 2020).

Freitas *et al.* (2022, p. 1) afirmaram que "*Cannabis sativa* é eficaz para o tratamento farmacológico da doença de Alzheimer, cujas pesquisas apontam importantes vantagens em sua utilização". Também, Nogueira e Sousa (2020) e ainda Limeira, Nogueira e Sousa (2021) reforçaram os benefícios. Tais autores destacaram a neuroproteção e a recuperação/preservação da função cognitiva/memória.

Além dos aspectos discutidos anteriormente, é crucial abordar os possíveis efeitos colaterais associados ao uso de cannabis e seus derivados nos indivíduos. Existem estudos fazendo relação entre o uso de maconha e certas condições prejudiciais à saúde. Destacam uma série de colaterais como derrame e alguns tipos de câncer, como o de testículo, além de sintomas associados a abstinência, como irritabilidade, insônia, agressão e ansiedade, que surgem quando o indivíduo para de fazer uso da droga. Também há discussões sobre a atuação da cannabis na potencialização de possíveis tendências ao vício na vida adulta (REMESH *et al*., 2011; VOLKOW *et al.*, 2014; GHASEMIESFE *et al*., 2019; REZKALL; KLONER, 2019).

É fundamental a compreensão de que essas pesquisas estão centradas no uso recreativo da Cannabis e tem pouco vínculo com o uso medicinal. É amplamente reconhecido que fármacos no geral, incluindo os derivados da maconha, têm um grande potencial tóxico quando usado de forma indevida e sem acompanhamento de profissionais. A Cannabis possui diversas substâncias com variados efeitos

como o Canabidiol e o Tetrahidrocanabinol. A individualização de determinadas substâncias encontradas na planta pode levar a um efeito mais focado no paciente.

Em relação ao uso terapêutico da erva, pesquisas como a de Zeraatkar *et al.* (2022), que tem como foco o uso de cannabis e canabinóides a longo prazo na terapêutica da dor crônica, mostra que o número de paciente que apresentaram efeitos adversos é muito baixo. Porém, é relevante realçar que os pacientes que apresentaram efeitos adversos tiveram sintomas significativos.

Além disso, é indispensável levar em conta o fato da Cannabis muitas vezes sem justificativa, é uma droga criminalizada e estereotipada no século XXI. A criminalização da maconha é um fenômeno multifatorial, tendo suas raízes em políticas proibicionistas antigas e informações distorcidas que datam de décadas no passado, onde não havia o conhecimento que é provido atualmente. As políticas atuais em torno dessa planta, ainda muito baseadas em interesses econômicos e sociais, levam a uma perpetuação e reforçamento para os estereótipos em cima das substâncias derivadas da erva, assim suprimindo as possíveis pesquisas no tópico.

Consequentemente, o ambiente hostil em torno da Cannabis leva a um atraso na fitoterapia como um todo. Enquanto outras plantas como a camomila, valeriana, gengibre e lavanda vem sendo usadas há décadas, a maconha fica presa na margem, muitas vezes ignorada no âmbito terapêutico, apesar da sua longa história de uso medicinal (CROCQ, 2020).

É necessário que o profissional leve em consideração os possíveis efeitos da Cannabis na hora de prescrever um medicamento para um paciente. A individualização do tratamento é fundamental para alcançar o efeito desejado, minimizando os efeitos adversos e oferecendo a melhor terapêutica possível para o paciente.

Apesar de haver pesquisas contraindicando o uso da Cannabis, deve-se considerar a diferença entre o uso recreativo e o uso com fins terapêuticos. Ambas as abordagens têm propósitos diferentes e trazem consequências e efeitos distintos. O reconhecimento que as pesquisas envolvendo o uso da cannabis estão em constante evolução é indispensável. À medida que novos estudos sobre o assunto começam a surgir, o conhecimento sobre o uso da maconha com fins terapêuticos evolui, assim podendo surgir novas possibilidades de tratamento.

Em suma, os dados apresentados neste artigo, por ser uma revisão integrativa, ficam limitados pela pouca quantidade de estudos no tema. Pesquisas futuras envolvendo a interação de moléculas específicas presentes na cannabis e a DA, podem trazer mais entendimento sobre o objeto de estudo, o que pode possibilitar novas abordagens terapêuticas para esse tipo de demência. É crucial informar que as investigações sobre essa área da fitoterapia ainda estão em andamento, sendo necessário ainda definir a

viabilidade da utilização da cannabis na terapêutica do Alzheimer, de modo a garantir segurança ao paciente (COORAY *et al.* 2020; ABATE *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Os achados do estudo mostram que a cannabis é sim um possível novo fármaco no combate ao Alzheimer, melhorando sintomas paliativos e possivelmente retardando a doença, mostrando resultados promissores para o futuro da mazela. Associa-se que o uso na medicina atual reitera a sua segurança para os pacientes assim como a sua efetividade. Apesar disto, a grande maioria dos pesquisadores concordam que é necessário a realização de mais pesquisas com a finalidade de compreender os possíveis efeitos desejados e adversos nos pacientes.

REFERÊNCIAS

ABATE, Giulia; UBERTI, Daniela; TAMBARO, Simone. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. **Biology**, 24 maio 2023.

ABYADEH, Morteza *et al*. A Proteomic View of Cellular and Molecular Effects of Cannabis. **Biomolecules,** v. 11, p. ., 27 set. 2021. Disponível em: www.mdpi.com/2218-273X/11/10/1411. Acesso em: 24 maio 2023.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015. Disponível em: https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/. Acesso em: 30 maio 2023.

BENITO, Cristina *et al*. Cannabinoid CB2 Receptors and Fatty Acid Amide Hydrolase Are Selectively Overexpressed in Neuritic Plaque-Associated Glia in Alzheimer‘s Disease Brains. **Journal of Neuroscience**, v. 23, 3 dez. 2003. Disponível em: https://www.jneurosci.org/content/23/35. Acesso em: 24 maio 2023.

BHUNIA, Sukanya *et al*. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review. **Front. Pharmacol**, v. 13, 25 out. 2022. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.989717/full. Acesso em: 24 maio 2023.

BITTES, Yara Paiva et al. Uso dos canabinóides no tratamento de pessoas portadoras de alzheimer. **REVISA**, v. 10, 17 set. 2021. DOI https://doi.org/10.36239/revisa.v10.nEsp2.p887a899.

BONINI, Sara *et al*. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315, 5 dez. 2018. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874118316611?via%3Dihub. Acesso em: 24 maio 2023.

CAMPOS, Alline *et al*. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, p. 119-127, 1 out. 2016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816000396?via%3Dihub. Acesso em: 24 maio 2023.

CASSANO, Tommaso *et al*. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Front. Pharmacol**, v. 11, p. 6 mar. 2022. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00124/full. Acesso em: 24 maio 2023.

COLES, Madilyn; STEINER-LIM, Genevieve Z.; KARL, Tim. Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease. **Frontiers Neuroscience**, v. 16, 2 set. 2022. DOI 10.3389/fnins.2022.962922

COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. **Molecular Neurobiology**, p. 4878-4890, 19 ago. 2020.

1CROCQ, Marc-Antoine. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, p. 223-228, 1 abr. 2022.

CUMMINGS, Jeffrey; TONG, Gary; BALLARD, Clive. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 67, p. 779-794, 12 fev. 2019. Disponível em: https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad180766. Acesso em: 24 maio 2023.

EUBANKS, Lisa M. *et al.* A Molecular Link between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. **Molecular Pharmaceutics**, p. 773-777, 9 ago. 2006.

FOSSATTI, Emanuele Canali; MOZZATO, Anelise Rebelato; MORETTO, Cleide Fátima. O uso da revisão integrativa na administração: um método possível?. **Revista eletrônica Científica do CRA-PR**, Passo Fundo, ano 2019, v. 6, n. 1, p. 55-72, 7 jul. 2019.

FRAGOSO, Yara; CARRA, Adriana; MACIAS, Miguel. Cannabis and multiple sclerosis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 20, p. 849-854, 18 jun. 2020. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737175.2020.1776610?journalCode=iern20. Acesso em: 24 maio 2023.

GHASEMIESFE, Mehrnaz et al. Association Between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open**, 27 nov. 2019.

HERRMANN, Nathan et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. **The American Journal Of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 11, p. 1161-1173, 8 maio 2019. http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2019.05.002.

KASKIE, Brian *et al*. Cannabis Use among Persons with Dementia and Their Caregivers: Lighting up an Emerging Issue for Clinical Gerontologists. **Clinical Gerontologist,** v. 44, p. 42-52, 29 nov. 2020. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07317115.2020.1852465. Acesso em: 24 maio 2023.

KIM, Seok Hee *et al.* A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease – Focusing on CBD, THC. **Journal of Pharmacopuncture**, p. 225-230, 31 dez. 2019.

KUHARIC, Dina Bosnjak *et al.* Cannabinoids for the treatment of dementia. **Cochrane Database Syst Rev.** 17 set. 2021.

LAWS, John Staton; SMID, Scott D.. Evaluating Cannabis sativa L.'s neuroprotection potential: from bench to bedside. **Phytomedicine**, v. 107, 29 set. 2022. http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154485.

LESZKO, Magdalena; MEENRAJAN, Senthil. Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 57, 1 mar. 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229921000017?via%3Dihub. Acesso em: 24 maio 2023.

LEVY, Cari; GALENBECK, Emily; MAGID, Kate. Cannabis for Symptom Management in Older Adults. **Medical Clinics of North America**, v. 104, n. 3, p. 471-489, 17 abr. 2020.

LIMEIRA, R. B. P.; NOGUEIRA, R. B. S. S.; SOUSA, M. N. A. O uso da cannabis sativa no tratamento da doença de alzheimer. **Acadêmico Mundo**, v.9, p.1 - 18, 2021.

OLIVEIRA, Bruna Stefane Alves de et al. The gut microbiota in neurodegenerative diseases: revisiting possible therapeutic targets for cannabidiol. **Heliyon**, v. 8, n. 12, 8 dez. 2022.

OZAROWSKI, Marcin *et al.* Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, 21 abr. 2021.

PAES-COLLI, Yolanda *et al*. Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice. **Front. Cell. Neurosci**, [*S. l.*], v. 16, p. ., 30 maio 2022. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2022.917164/full. Acesso em: 24 maio 2023.

PALMIERI, B.; VADALÀ, M.. Oral thc: cbd cannabis extract in main symptoms of alzheimer disease. **La Clinica Terapeutica**, v. 174, n. 1, p. 53-60, 20 jan. 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36655645/. Acesso em: 26 maio 2023.

PAZOS, M.R. *et al*. Role of the endocannabinoid system in Alzheimer's disease: New perspectives. **Life Sciences**, [*S. l.*], v. 75, p. 1907-1915, 3 set. 2004.

PEPRAH, Kwakye; MCCORMACK, Suzanne. Medical Cannabis for the Treatment of Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, Ottawa, 17 jul. 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546328/. Acesso em: 26 maio 2023.

PLANCARTE-SÁNCHEZ, Ricardo et al. Therapeutic applications based on cannabinoids action. **Gaceta Médica de México**, [S.L.], v. 155, n. 3, p. 307-318, 28 mar. 2019. Publicidad Permanyer, SLU.

http://dx.doi.org/10.24875/gmm.18004928. Disponível em: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=310. Acesso em: 26 maio 2023.

RAMESH, D. et al. Marijuana Dependence: not just smoke and mirrors. **Ilar Journal**, v. 52, n. 3, p. 295-308, 1 dez. 2011. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/ilar.52.3.295. Disponível em: https://academic.oup.com/ilarjournal/article/52/3/295/755648?login=false. Acesso em: 26 maio 2023.

RAMÍREZ, Belén *et al*. Prevention of Alzheimer‘s Disease Pathology by Cannabinoids: Neuroprotection Mediated by Blockade of Microglial Activation. **Journal of Neuroscience**, v. 25, p. 1904-1913, 23 fev. 2005. Disponível em: https://www.jneurosci.org/content/25/8/1904.long. Acesso em: 24 maio 2023.

REDDY, Vamsi *et al*. Targeting the endocannabinoid system: a predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies. **EPMA Journal**, p. 217-250, 15 abr. 2020.

REZKALLA, Shereif; KLONER, Robert A. Cardiovascular effects of marijuana. **Trends in Cardiovascular Medicine**, p. 403-407, 13 ago. 2019.

RUVER-MARTINS, Ana Carolina et al. Cannabinoid extract in microdoses ameliorates mnemonic and nonmnemonic Alzheimer’s disease symptoms: a case report. **Journal Of Medical Case Reports**, v. 16, n. 1, 12 jul. 2022. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s13256-022-03457-w.

SANTOS, P. H. C. C. *et al.* Manejo do Alzheimer a partir da terapia ocupacional. **Revista Brasileira de Filosofia e História,** v.11, p. 209 - 218, 2022.
SCHUBERT, David et al. Efficacy of Cannabinoids in a Pre-Clinical Drug-Screening Platform for Alzheimer's Disease. **Molecular Neurobiology**, p. 7719-7730, 19 maio 2019.

SELKOE, Dennis; HARDY, John. The amyloid hypothesis of Alzheimer‘s disease at 25 years. **EMBO Mol Med.,** v. 8, p. 595-608, 1 jun. 2016. Disponível em: https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.201606210. Acesso em: 24 maio 2023.

SHADE, Ronnie D.; ROSS, Jennifer A.; BOCKSTAELE, Elisabeth J. Van. Targeting the cannabinoid system to counteract the deleterious effects of stress in Alzheimer’s disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 4 out. 2022. DOI 10.3389/fnagi.2022.949361.

SHELEF, Assaf et al. Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: an-open label, add-on, pilot study. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, v. 51, n. 1, p. 15-19, 27 fev. 2016.

SILVA, Roni Robson da et al. Therapeutic use of medicinal cannabis in people with degenerative neurological disease. **Revista de Pesquisa Cuidado É Fundamental Online**, [S.L.], v. 14, p. 1-8, 30 set. 2022.

TIMLER, Amanda et al. Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial. **Trials**, Nova Zelândia, ano 2020, v. 21, n. 188, p. -, 14 fev. 2020.

VOLKOW , Nora D. et al. Adverse health effects of marijuana use. **The New England Journal of Medicine**, p. 2219-2227, 5 jun. 2014.

YOUSAF, Muhammad et al. Neuroprotection of Cannabidiol, Its Synthetic Derivatives and Combination Preparations against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Neurological Disorders. **Molecules**, 4 ago. 2022.

ZERAATKAR, Dena et al. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. **BMJ Open**, v. 12, n. 8, p. 0-0, 4 ago. 2022.