

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)  
CURSO DE MEDICINA

JULIA GABRIELI PERETTI CORRÊA

EXPLORANDO O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANNABIS NO TRATAMENTO  
DA DOENÇA DE ALZHEIMER: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Florianópolis

2024

JULIA GABRIELI PERETTI CORRÊA

EXPLORANDO O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANNABIS NO TRATAMENTO  
DA DOENÇA DE ALZHEIMER: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina como requisito para  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina

Orientador(a): Prof. Dr. Paulo César Trevisol  
Bittencourt

Florianópolis

2024

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me guiado durante estes anos de curso, reconhecendo que sem Ele eu não estaria aqui. Sua orientação, cuidado e amor me ensinaram a confiar em Sua direção.

Expresso minha gratidão ao meu pai, Julio Cesar Corrêa, cujo exemplo plantou em meu coração o amor pela medicina.

À minha mãe, Fernanda Peretti Barp, agradeço pelo seu amor incondicional, paciência e por contribuir para aprofundar meu amor pela medicina, sempre me incentivando durante a elaboração deste trabalho.

Agradeço à Andresa Brum, minha segunda mãe, por instigar em mim o interesse pela neurologia e psicologia, e por sempre me encorajar a pensar fora da caixa.

Ao meu padrasto, Gregori Barp, que me acolheu como sua própria filha, agradeço pelo exemplo de dedicação, incentivo neste trabalho e por ter dado “voltas ao redor do mundo” com minha mãe para me visitar quando eu morava longe.

Aos meus avós, Eloir, Terezinha e Melânia, expresso minha gratidão por todo apoio e cuidado desde a minha infância até a faculdade.

Ao meu orientador, professor Paulo César Trevisol Bittencourt, agradeço por sua disponibilidade durante a elaboração deste trabalho, por suas marcantes aulas de neurologia, e sua didática que tornava mais leve e divertido o aprendizado em sala de aula.

À Universidade Federal de Santa Catarina, meu agradecimento por proporcionar um ensino de qualidade.

*“A diferença entre remédio e veneno está na dose”*

*Paracelso*

## RESUMO

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa prevalente, caracterizada por declínio cognitivo e comportamental progressivo, influenciado por fatores como idade, predisposição genética e hábitos de vida. Seu tratamento atual baseia-se no controle sintomático, com uso de medicamentos que frequentemente geram efeitos adversos. Diante disso, a busca por alternativas terapêuticas levou ao estudo dos canabinoides exógenos, como o THC e o CBD, que mostraram potencial na redução de sintomas em outras condições neurológicas. Este trabalho visa contribuir com uma revisão bibliográfica sobre o uso da cannabis medicinal na doença de Alzheimer e um relato de caso, destacando seus potenciais benefícios na redução da polifarmácia e de efeitos colaterais, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, neurodegeneração, canabinoides, tratamento alternativo.

## **ABSTRACT**

Alzheimer's disease is a prevalent neurodegenerative condition, characterized by progressive cognitive and behavioral decline, influenced by factors such as age, genetic predisposition and lifestyle habits. Its current treatment is based on symptomatic control, using medications that often generate adverse effects. Given this, the search for therapeutic alternatives led to the study of exogenous cannabinoids, such as THC and CBD, which have shown potential in reducing symptoms in other neurological conditions. This work aims to contribute to a literature review on the use of medicinal cannabis in Alzheimer's disease and a case report, highlighting its potential benefits in reducing polypharmacy and side effects, in addition to improving the quality of life of patients and caregivers.

**Keywords:** Alzheimer's disease, neurodegeneration, cannabinoids, alternative treatment.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
2.1 Objetivo Geral	
2.2 Objetivos Específicos	
<b>3 METODOLOGIA</b>	<b>10</b>
3.1 Metodologia do relato de caso	
3.2 Metodologia da revisão de literatura	
<b>4 RELATO DE CASO</b>	<b>13</b>
<b>5 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>15</b>
5.1 Definições e características	
5.2 Epidemiologia	
5.3 Fatores de risco	
5.4 Patogenia	
5.5 Estágios clínicos	
5.6 Investigação das demências	
5.7 Diagnóstico da DA	
5.8 Tratamento convencional	
5.9 Potencial da cannabis medicinal como opção de tratamento	
5.10 Status do Brasil em relação a oferta e uso do CBD e THC e desafios de implementação do tratamento atualmente	
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais prevalente das doenças neurodegenerativas, representando mais da metade dos casos de síndromes demenciais atualmente. Caracteriza-se pelo declínio cognitivo, incluindo comprometimento global da memória, dificuldade em recordar fatos recentes ou distantes, nomes de pessoas e objetos, além de manifestar alterações comportamentais significativas, como labilidade emocional e problemas visuais espaciais progressivos e incuráveis [1].

Os sintomas iniciais de declínio cognitivo surgem com o avanço da idade e fatores de risco, como mutações genéticas, histórico familiar e estilo de vida. Embora os sintomas geralmente se manifestem por volta dos 60 anos e se agravam ao longo do tempo, mudanças sutis ocorrem no cérebro, alterando sua estrutura e afetando diversas funções neuronais em regiões como córtex, hipocampo, lobo frontal e occipital, resultando em alterações de juízo, memória e percepção visual [2].

As alterações clínicas percebidas estão relacionadas à acumulação de componentes mutados, como proteínas beta amiloides e agregados neurofibrilares, juntamente com distorções na anatomia dos neurônios devido à hiperfosforilação da proteína tau. Isso leva à neuroinflamação, morte neuronal e aos achados clínicos e de imagem característicos da DA [2].

Devido à natureza degenerativa da doença, o tratamento atual visa controlar os sintomas e retardar sua progressão. Isso envolve medidas comportamentais, como fisioterapia e estímulos cognitivos, além do uso de medicamentos que visam aumentar neurotransmissores, como a acetilcolina, e antagonistas NMDA para regular a atividade do glutamato e proteger contra a excitotoxicidade. No entanto, esses medicamentos muitas vezes apresentam efeitos colaterais significativos, como náuseas, vômitos, diarreia e cefaleia, o que pode causar desconforto para pacientes e cuidadores.

Nesse contexto, os canabinoides exógenos, como o THC e o CBD, surgem como alternativas aos medicamentos tradicionais, oferecendo potencial benefício na redução da polifarmácia e dos efeitos colaterais. O uso desses compostos demonstrou efeitos positivos em outras condições neurológicas, como epilepsia, e sua utilização para o controle de sintomas demenciais está sendo defendida. Assim, através de revisão bibliográfica e relatos de casos, este trabalho busca contribuir para a discussão sobre o uso da cannabis medicinal na

DA, visando proporcionar maior bem-estar e qualidade de vida tanto para pacientes quanto para cuidadores.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Este trabalho visa descrever um caso clínico e realizar uma revisão de literatura sobre o uso eficaz da cannabis medicinal no tratamento da doença de Alzheimer.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Compreender o quadro clínico, epidemiologia e fisiopatologia da doença de Alzheimer.
- Descrever as características da cannabis medicinal e seu uso no tratamento da doença de Alzheimer, fundamentado na literatura atual.

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 Metodologia do relato de caso**

**Tipo de estudo** - trata-se de um relato de caso instrumental do tipo qualitativo e de caráter descritivo que se desenvolveu em três etapas: 1) seleção e delimitação do caso; 2) coleta de dados; 3) organização e redação do mesmo.

**Considerações éticas** - para a realização do relato usou-se um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, explicando as nuances do processo de coleta de dados para a paciente e demais envolvidos.

### **3.2 Metodologia da revisão de literatura**

Foi conduzida uma revisão integrativa de literatura com pesquisas nas bases de dados ScienceDirect e PubMed, utilizando o software Rayyan para organização e seleção dos artigos. O operador booleano "and" foi empregado nas buscas, combinando os descritores "Alzheimer", "canabidiol" e "cannabis". Os critérios de inclusão abrangeram artigos em inglês publicados entre 2013 e 2023, que abordam diretamente a relação entre Alzheimer e o uso de cannabis medicinal como tratamento. Como critério de exclusão, artigos que não tratam especificamente dos efeitos do cannabis medicinal sobre o cérebro e sobre o Alzheimer foram excluídos. Foram encontradas 389 publicações, das quais 14 atenderam aos critérios de inclusão (Quadro 1)

**QUADRO 1 - Artigos selecionados para a revisão de literatura (elaboração da autora)**

	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Autores/DOI</b>
1	2019	A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease – Focusing on CBD, THC	Seok Hee Kim <i>et al.</i>  DOI: <a href="https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.030">https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.030</a>
2	2021	Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum	Anders Gustavsson <i>et al</i>  DOI: 10.1002/alz.12694
3	2021	Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease	Magdalena Leszko <i>et al.</i>  <a href="https://doi.org/10.1016/j.cjim.2021.102660">https://doi.org/10.1016/j.cjim.2021.102660</a>
4	2021	Cannabinoids for the treatment of dementia (Review)	Bosnjak Kuharic D <i>et al.</i>  DOI: 10.1002/14651858.CD012820.pub2.
5	2022	Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review	Anees Bahji <i>et al.</i>  <a href="https://doi.org/10.1186/s42238-022-00119-y">https://doi.org/10.1186/s42238-022-00119-y</a>
6	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	R. Cooray; V. Gupta; C. Suphioglu  <a href="https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6">https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6</a>
7	2023	Chronic pain in Alzheimer's disease: Endocannabinoid system	Henry Blanton; P. Hemachandra Reddy; Khalid Benamar  <a href="https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114287">https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114287</a>
8	2019	Neurological Improvement with Medical	Ana Gabriela Houniea; Marco Agassiz Almeida

		Cannabis in a Progressive Supranuclear Palsy Patient: A Case Report	Vasques DOI: 10.1159/000503864
9	2022	Cannabinoids in Late Life Parkinson's Disease and Dementia: Biological Pathways and Clinical Challenges	Alana C. Costa et al. <a href="https://doi.org/10.3390/brainsci12121596">https://doi.org/10.3390/brainsci12121596</a>
10	2021	Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy	Giulia Abate; Daniela Uberti; Simone Tambaro <a href="https://doi.org/10.3390/biology10060542">https://doi.org/10.3390/biology10060542</a>
11	2020	Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease	Sahil Khan; Kalyani H. Barve; Maushmi S. Kumar DOI: 10.2174/1570159X18666200528142429
12	2020	Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment	Zeinab Breijyeh; Rafik Karaman doi:10.3390/molecules25245789
13	2022	Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease	Madilyn Coles; Genevieve Z. Steiner-Lim; Tim Karl DOI:10.3389/fnins.2022.962922
14	2020	Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial	Amanda Timler et al. <a href="https://doi.org/10.1186/s13063-020-4085-x">https://doi.org/10.1186/s13063-020-4085-x</a>

#### 4 RELATO DE CASO

M. L. E., uma mulher branca de 85 anos, católica, residente em Palhoça e dona de casa, é portadora da Doença de Alzheimer há 15 anos. Na entrevista domiciliar realizada em 08/03/2024, apresentou-se acamada, em decúbito lateral, com tremor acentuado no membro superior esquerdo, sarcopênica, com fala incoerente (repetições de palavras como padre e casa da minha mãe), além de taquilalia e palilalia.

Os sintomas iniciaram-se aos 70 anos, de forma progressiva, sendo percebidos pela família durante uma viagem em que M. L. E. apresentou desorientação, esquecimento e agitação. Após avaliação médica, foi diagnosticada com Alzheimer. Iniciou-se então uma terapia medicamentosa com Hemifumarato de Quetiapina, Alprazolam, Carvedilol, Clonazepam e Omeprazol, além de outras medidas como adesivos autocolantes nas costas.

No entanto, a sra. M. L. E. passou a apresentar efeitos colaterais como agitação, sonolência excessiva e constipação. A fisioterapia foi interrompida pela família devido à percepção de falta de eficácia. Com a progressão da doença, a sra. M. L. E. recusou-se a alimentar-se, perdeu a capacidade de caminhar e passou a recusar líquidos como água, além de desenvolver infecções urinárias recorrentes e dores crônicas pelo corpo.

Diante da falta de melhora e dos efeitos colaterais dos medicamentos, a família buscou alternativas para o tratamento tradicional. Após consultar um neurologista, M. L. E. teve os medicamentos anteriores descontinuados e iniciou uma terapia à base de óleo de cannabis rico em THC 10% 900 mg uma gota de manhã e duas à noite, aumentando progressivamente. Atualmente, além do óleo de cannabis, está em uso de Levotiroxina sódica, Rivaroxabana, Hidroclorotiazida, suplementação de vitamina D e laxante em pó.

A família relata melhorias significativas de M. L. E. após o uso do óleo de cannabis, como aumento do apetite, aceitação à ingestão de água, melhora na mobilidade, qualidade do sono (dorme cerca de 9 horas por noite), diminuição de dores, ausência de náuseas, vômitos ou cefaleia. Além de redução na incidência de infecções. Observou-se aumento da força e da memória, inclusive lembrando-se dos nomes de seus familiares.

No histórico médico, há um relato de diagnóstico de trombose e histórico de prolapso anal tratado cirurgicamente, sem data especificada.

O suporte quanto aos conhecimentos e aquisição dos óleos derivados da cannabis pela família acontece por meio de associações como a AMA + ME - Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal e a Associação Cannabis Sem Fronteiras.

Como complemento ao relato pela família, foram realizadas entrevistas com o fisioterapeuta e a nutricionista da paciente.

O acompanhamento com fisioterapeuta acontece há cerca de 7 anos. Antes do início do tratamento com canabidiol, foram realizadas intervenções fisioterapêuticas com o objetivo de manter a funcionalidade da paciente e minimizar os efeitos adversos dos quadros infecciosos. Estratégias lúdicas, como o uso de uma pelúcia em formato de cachorro, foram empregadas para engajar a paciente em exercícios terapêuticos e acalmar a paciente.

Dentre as séries de exercícios de reabilitação propostos, o profissional cita elevação de pernas de forma passiva para a manutenção da mobilidade. No entanto, a paciente muitas vezes apresentava dificuldades para completar as séries devido ao comprometimento de sua condição física. Além disso, o fisioterapeuta relata, assim como a família, ter observado na paciente presença de infecções urinárias frequentes. Nesses momentos o profissional relatou que a paciente apresentava agitação excessiva, desconfortos e prostração.

Após o início do tratamento com canabidiol, o fisioterapeuta relata uma melhora significativa na capacidade da paciente de manter sua função motora durante episódios de infecção urinária. À data da entrevista, apesar de enfrentar uma infecção urinária recente, a paciente não apresentou deterioração em sua capacidade de caminhar ou realizar atividades de reabilitação diárias, indicando uma relação favorável ao tratamento com a cannabis medicinal e as infecções urinárias, à vista do profissional.

Em relação ao acompanhamento com nutricionista, este acontece há cerca de 3 anos de forma esporádica. A paciente já se encontrava em estágio mais avançado da doença, com quadro de desnutrição instalado, recusa de ingesta evidente e agitação, o que interferia no processo de alimentação. O tratamento com a cannabis medicinal iniciou concomitante ao início do acompanhamento nutricional. O uso da cannabis medicinal neste contexto contribuiu com a diminuição da agitação e aumento do apetite e aceitação para as horas de refeição, bem como aumento da força, segundo relato. O que contribuiu para a realização das avaliações antropométricas propostas pela nutricionista, que não foram realizadas pela primeira consulta com a profissional devido a agitação e dificuldade na deambulação. Além de tudo, a profissional salienta que no período de três anos de acompanhamento que vem acontecendo notou boa aparência geral e estabilidade da paciente que para a sua condição e idade era para estar mais desfavorável, visto pela sua experiência com outros pacientes também portadores da DA. Para a próxima consulta, a paciente estava mais calma e a realização de avaliações antropométricas foi viável.

## 5 REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1 Definições e características

Os transtornos neurocognitivos, também referidos como demências de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), são caracterizados por queda da cognição, ou seja, dos processos mentais como aprendizado, expressão de comportamentos e decodificação do mundo externo, em relação a um estado funcional anterior.<sup>1</sup> A doença de Alzheimer (DA) representa a maior causa de demências atualmente, sendo responsável por aproximadamente 60% de todos os casos, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) [2].

Apesar de constituir mais da metade dos quadros demenciais existentes, a DA não é exclusiva ou em sua totalidade da senilidade. O diagnóstico diferencial entre outras condições faz-se necessário para que haja manejo adequado do paciente. Entre as demais causas da síndrome demencial podemos elencar o componente orgânico sistêmico como desencadeador de sintomas neurocognitivos maiores, tais como deficiências vitamínicas como a redução da Vitamina B12 (cobalamina), demência frontotemporal, demência por corpos de Lewy, demência vascular, doenças priônicas, entre outras. Devido a miríade de condições que mimetizam a DA, o exame clínico geral, neurológico e exames complementares são fundamentais para a diferenciação entre as condições. Entretanto, vale salientar que o diagnóstico definitivo para a DA ainda permanece *post mortem*, com a visualização dos componentes alterados no tecido cerebral. [29]

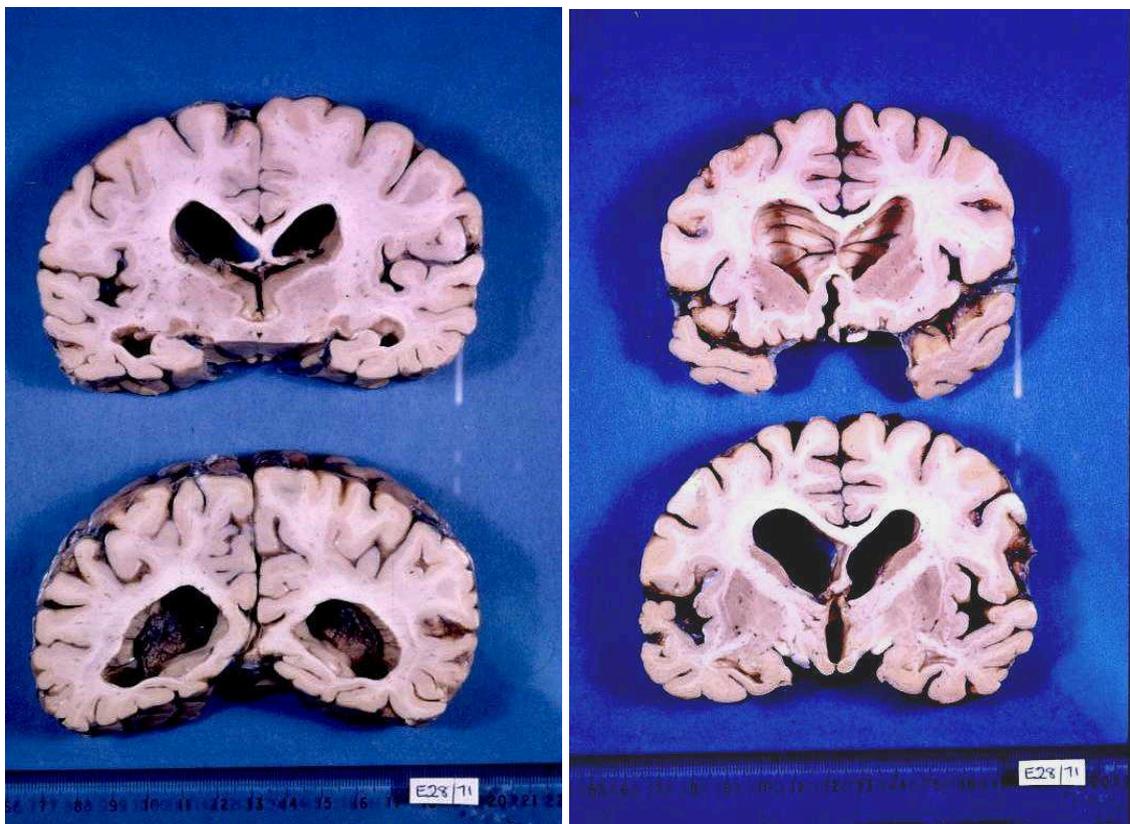
A manifestação da DA é inicialmente insidiosa e possui progressão gradual de degeneração do parênquima cerebral. Os pródromos clínicos são caracterizados por alterações sutis de comportamento, as quais traduzem proporcionalmente o comprometimento neural. Alterações acumuladas no Sistema Nervoso Central (SNC) tais como a deposição de proteínas beta amiloides em centros específicos como os da linguagem ou da memória, relacionadas ao córtex frontal e hipocampo são observadas em estágios iniciais da doença, percebidos clinicamente como amnésia e afasias de vários tipos. Apresentações não-amnésicas são raras, sendo as variações visoespaciais e distúrbios da fala incomuns [3].

Mudanças no padrão de comportamento e dos estados psicológicos em pacientes demenciados acompanham esses sinais e sintomas iniciais. Flutuações no humor, aumento na irritabilidade e agressividade são queixas comuns reportadas por cuidadores com o passar do tempo e evolução do quadro [4].

Devido a progressão das alterações cerebrais, mais sinais e sintomas são observados e sentidos nestes pacientes. Sintomas moderados e graves incluem prejuízo na função executiva, ao afetar a capacidade de realizar tarefas, como as atividades profissionais e domésticas. Além disso, prejuízos na linguagem começam a ser evidenciados, comumente notado quando o paciente necessita fazer esforço para se lembrar do nome de objetos, lugares e pessoas, por exemplo [1, 4].

Todas essas alterações são mais facilmente percebidas pelos pacientes ou familiares quando existe um acúmulo considerável de alterações, as quais começam a lhes causar desconforto de tal forma que sentem a necessidade de buscar ajuda profissional.

Nos estágios avançados da doença, sintomas moderados e graves, como apatia, depressão, agitação, agressividade, psicose e perambulação, se somam ao quadro clínico dos pacientes. Além disso, podem ocorrer distúrbios na marcha, disfagia, incontinência, mioclonias e até convulsões. Nesse momento o paciente se torna dependente de cuidados e observação constantes [5].



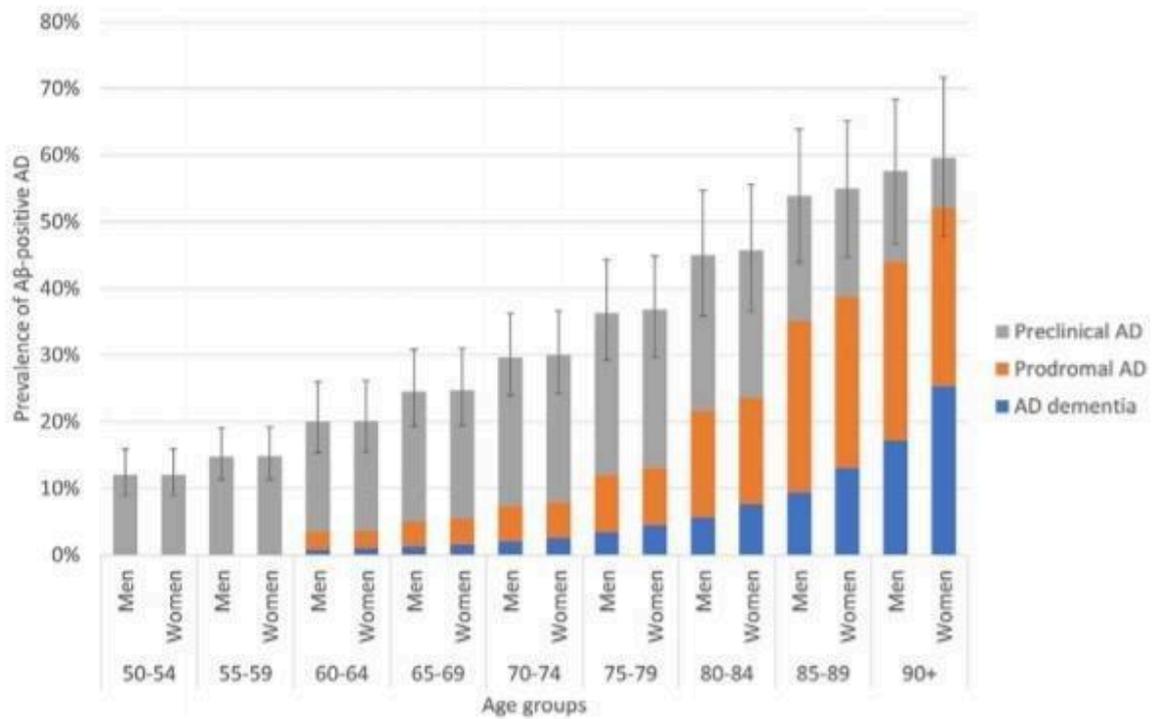
**Figura 1:** Observa-se atrofia difusa nos hemisférios cerebrais e alargamento de ventrículos laterais característicos da doença de Alzheimer. Fonte: Anatpat Unicamp. disponível em <https://anatpat.unicamp.br/bialzheimer.html>

## **5.2 Epidemiologia**

A prevalência da Doença de Alzheimer (DA) aumenta com o envelhecimento. Antes mesmo de sua manifestação clínica inicial, já ocorrem alterações físicas e químicas no cérebro, que se acumulam ao longo do tempo até culminar na expressão clínica da doença. Esse processo é mais comumente observado em idades mais avançadas, com uma prevalência de cerca de 2% entre os 60 anos, aumentando para aproximadamente 36% em indivíduos com 90 anos ou mais (figura 2) [6].

No Brasil, dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) destacam 211.658 óbitos pela DA entre 2000 e 2019, sendo 64% mulheres. A proporção da doença crescente no país se assemelha ao observado no padrão mundial [7].

Dados epidemiológicos como esses destacam a importância de compreender esta condição, seus fatores de risco e prescrever medidas pós-diagnósticas, sejam farmacológicas ou comportamentais, para melhorar a qualidade de vida do paciente e de seu cuidador. Isso inclui a busca por funcionalidade e independência, alinhadas às expectativas para a faixa etária e características similares. Terapias medicamentosas, juntamente com medidas não farmacológicas como fisioterapia, são fundamentais. Devido à variedade de medicamentos e potenciais efeitos colaterais, busca-se reduzir danos, considerando terapias medicamentosas alternativas ao tratamento convencional do Alzheimer [7].



**Figura 2:** Prevalencia de alterações pré-clínicas, prodromais e demenciais conforme a idade e sexo. FONTE: Gustavsson A, Norton N, Fast T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement.* 2023;19(2):658-670. doi:10.1002/alz.12694

### 5.3 Fatores de risco

Para o entendimento amplo dessa condição, ensaios epidemiológicos são realizados e possibilitam a compreensão do perfil dessa população com como os potenciais fatores de risco relacionados com o surgimento da doença de Alzheimer.

Como mencionado, a idade segue como um dos principais fatores de risco para o declínio cognitivo acentuado e anormal observado na doença de Alzheimer [9]. No entanto, a idade por si só não pode ser considerada unicamente como fator de risco, visto que nem todos os idosos possuem alterações demenciais apesar de o envelhecimento normalmente proporcionar declínio cognitivo. Por isso, uma soma de fatores são necessárias para que as alterações sejam significativas para as síndromes demências, em especial a doença de Alzheimer [3].

A predisposição genética, incluindo histórico familiar de parentes com a doença, destaca-se como fator de risco. Alterações em genes como o da proteína precursora amiloide (PPA), que está relacionado ao desenvolvimento de produtos anômalos como as proteínas beta amiloides, são fatores de risco igualmente importantes. Outros genes como PSEN1 e PSEN2, envolvidos na sinalização intercelular neuronal, e o gene E4, advindo da apolipoproteína E, também foram associados a mutações na doença de Alzheimer [8].

Fatores epigenéticos foram apontados como risco na manifestação de alelos da doença. Somado a isso, a exposição de metais, como o alumínio, foram considerados fatores de risco visto a sua toxicidade neural, ao desencadear o estresse oxidativo e a produção de mediadores inflamatórios. Estes, por sua vez, podem contribuir para o acúmulo de beta-amiloide e agregados neurofibrilares pelo tecido encefálico [8, 10, 11].

Traumas cerebrais estão igualmente relacionados como fatores de risco para o dano no sistema nervoso central. A encefalopatia traumática crônica, por exemplo, observada em atletas de esportes com alto impacto sobre a cabeça como Boxe ou futebol americano foi uma das primeiras a mostrar a relação do impacto repetitivo sobre o cérebro com sinais e sintomas como a agressividade, alterações no sono, no humor em geral e declínios na cognição, observados igualmente em um indivíduo afetado pela doença de Alzheimer [12, 13]

A dieta, assim como os fatores extrínsecos ao indivíduos relacionados ao comportamento, é considerada um fator de risco potencialmente modificável para a demência. Outros fatores como mutações e idade não dependem da ação ou não de um indivíduo para se manifestarem. A falta de nutrientes essenciais é danosa para o organismo como um todo e afeta diretamente o funcionamento cerebral. A obesidade é uma condição clínica diretamente

relacionada com os hábitos de vida e a nutrição. Alterações metabólicas comuns em indivíduos obesos estão associadas ao surgimento do diabetes mellitus, que por sua vez também podem afetar o funcionamento normal cerebral, levando a morte de células nervosas e perturbando a plasticidade neuronal [8].

Doenças cardiovasculares, tais como alterações da pressão arterial também são fatores de risco importantes para a doença de Alzheimer, visto que estão relacionadas com o estresse oxidativo e inflamação cerebral, sendo estes elementos danosos ao parênquima cerebral, comumente presentes na doença de Alzheimer [14].

Um fator de risco reconhecido para a DA é a Síndrome de Down, pois o gene APP está localizado no cromossomo 21, o mesmo cromossomo afetado por essa síndrome. A maior incidência nessa população deve-se à cópia extra do alelo no cromossomo 21, aumentando a probabilidade de mutação da PPA e desenvolvimento da DA [15].

## 5.4 Patogenia

As doenças neurodegenerativas são um grupo de alterações do qual a doença de Alzheimer faz parte. A degeneração de componentes neurais resulta em manifestações variadas observadas em momentos distintos clinicamente. Várias teorias procuram explicar como surgem as alterações observadas no tecido cerebral. Dentre as explicações, estudos reforçam um modelo de patogênese que enfatiza a formação exacerbada de depósitos cerebrais do peptídeo beta amiloide como um fator central. Esses depósitos aumentam progressivamente e correlacionam-se com as alterações observáveis acumuladas. Ou seja, a doença de Alzheimer está diretamente associada com o aumento proporcional de alterações cerebrais. Além disso, alterações em outras proteínas cerebrais contribuem igualmente para a patogenia dessa doença, como as descritas em sequência [16].

### *Proteína beta amiloide*

A proteína beta amiloide resulta de erros na clivagem da proteína precursora amiloide (PPA). A PPA é clivada pela enzima beta-secretase, que após vários passos intermediários culminam na formação beta amiloide que são suscetíveis a agregação e a formação de placas (Figura 3).

### *Apolipoproteína E (ApoE)*

A apolipoproteína E está relacionada com a produção da mielina e o funcionamento normal geral do cérebro. A sua variante presente na DA, conhecida como E4 contribui para a agregação da proteína beta amiloide. Nesse processo, a ApoE está associada com ao dano vascular no cérebro, elemento presente na DA [17].

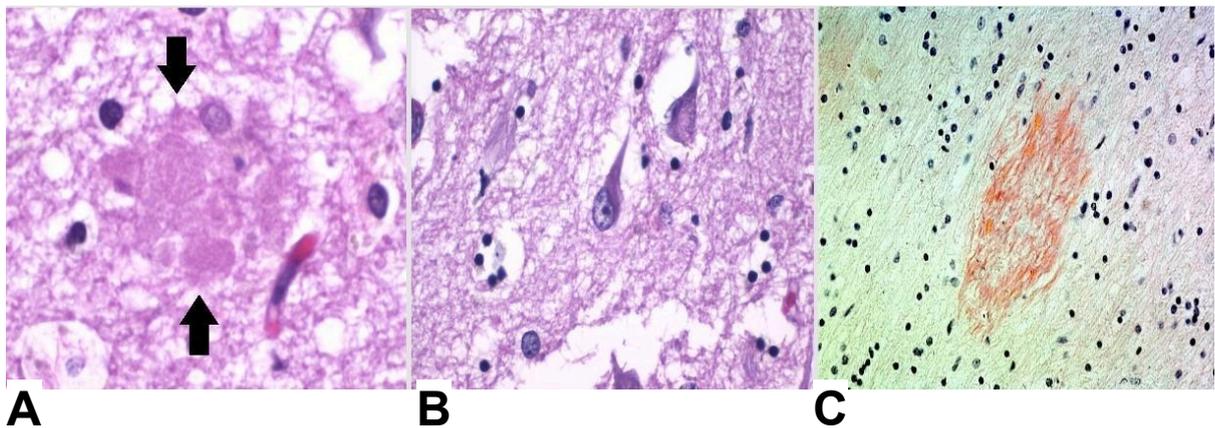
### *Degeneração neurofibrilar e proteína tau*

A degeneração neurofibrilar, é uma lesão intracelular e desempenha papel importante na degeneração neuronal observada na doença de Alzheimer. A neurofibrila é uma estrutura presente no citoplasma neuronal e sua função é estabilizar e dar forma a essas células. A proteína tau é uma dessas estruturas e quando hiperfosforilada, tende a formar agregados neurofibrilares (Figura 3) [16].

A hiperfosforilação da proteína tau resulta na perda da estrutura celular e consequentemente a função é comprometida. A transmissão sináptica e transporte axonal não são possíveis e ocorre degeneração e morte neuronal formando os emaranhados neurofibrilares.

### *Placas neuríticas*

As placas neuríticas, são lesões extracelulares que contribuem com a inflamação e disfunção neuronal. Elas caracterizam-se por projeções distróficas de partes celulares como dendritos ou axônios, essas estruturas se acumulam ao redor de um núcleo amiloide central, formando o agregados de células observados histologicamente [16].



**Figura 3:** **a** placa amiloide; **b** emaranhado neurofibrilar; **c** placa neurítica

Fonte: **a** e **b** - Mikael Häggström, MD. Disponível em [https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Histopathology\\_of\\_amyloid\\_plaque\\_in\\_Alzheimer%27s\\_disease\\_-\\_annotated.jpg](https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Histopathology_of_amyloid_plaque_in_Alzheimer%27s_disease_-_annotated.jpg); **c** Anatpat Unicamp. Disponível em <https://anatpat.unicamp.br/bialzheimer.html>

## 5.5 Estágios clínicos

A doença de Alzheimer, pelo exposto até então, pode ser descrita como um continuum de eventos pré-clínicos e clínicos. Na fase pré-clínica são evidenciados os depósitos de emaranhados neurofibrilares e proteínas beta amiloides. À medida em que os depósitos das placas neuríticas aumentam, assim como os emaranhados neurofibrilares e a inflamação, as sinapses e neurônios são afetados, gerando os sinais e sintomas clínicos observados (Figura 4). Essas alterações podem ser divididas em sintomas demenciais leves, moderados e graves. O conhecimento dos sinais e sintomas de cada fase é essencial para o diagnóstico e tratamento dessa condição [1].

### *Demência leve*

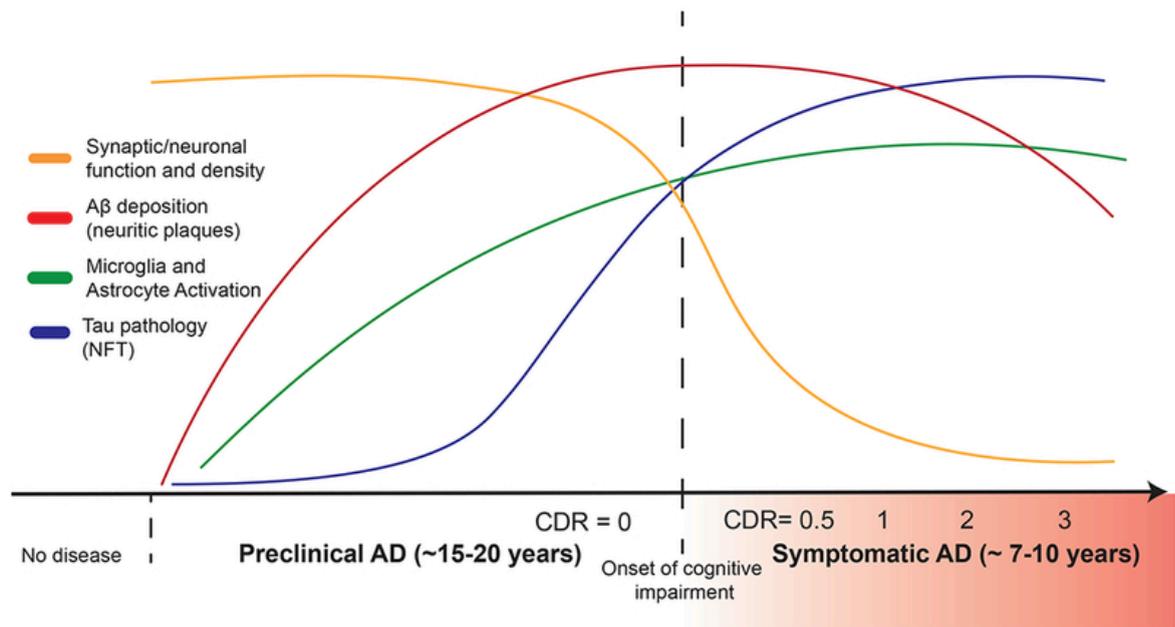
A fase inicial da doença é caracterizada por sintomas amnésicos, tais como comprometimento da memória operacional, comprometimento da linguagem, da função executiva e orientação temporal-espacial [1].

### *Demência moderada*

A progressão dos sintomas amnésicos se acentua, o doente tem dificuldades em lembrar de nomes, eventos remotos ou recentes. Pode haver piora de outros sintomas como desorientação em tempo e espaço, piora da fala, discalculia, delírios persecutórios e agressividade. O paciente é relativamente dependente para a realização de tarefas e o próprio cuidado [1].

### *Demência grave*

O paciente torna-se totalmente dependente de cuidados, a memória é consideravelmente afetada também. Ele se utiliza de palavras básicas e nas fases mais avançadas da doença pode estar presente incontinência urinária e fecal, parkinsonismo, dificuldade na marcha, dificuldade em manter-se sentado e também em deglutir.. A sobrevivência passa para cinco a 12 anos após o início dessa fase [1].



**Figura 4:** Correlação entre as alterações cerebrais com o curso clínico da DA. FONTE: LONG, Justin M. HOLTZMAN, M David. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies.

## 5.6 Investigação das demências

Inicialmente, a investigação consiste na coleta de informações de vida do paciente, ao mesmo tempo que é realizada a exclusão de outras causas explicáveis para os sintomas apresentados, como citado anteriormente. Como condição clínica que pode mimetizar a demência em pessoas mais velhas pode-se citar o delirium, com sua apresentação de alterações da consciência, mas com a diferença de possuir início agudo e ter causas orgânicas como infecções, entre outros desequilíbrios sistêmicos, enquanto a demência é caracterizada por um acumulado de alterações e com causa não relacionada a qualquer outra entidade clínica [1,4]

A investigação além do exame clínico utiliza os exames complementares para somar. Testes de rotina, como hemograma completo, função tireoidiana, raio x de tórax também são solicitados . Além destes, pode ser realizada eletrocardiograma, tomografia computadorizada e ressonância magnética para a avaliação da progressão da doença e mensuração das anormalidades [4]. Vale ressaltar que, para a investigação das demências, em especial a DA, é preciso estar atento aos exames de imagem, pois a dissociação entre comprometimento do tecido cerebral , das áreas afetadas podem não ter correlação com a presença ou intensidade das manifestações clínicas. Portanto, os sinais e sintomas clínicos, juntamente com os critérios diagnósticos e testes funcionais têm maior peso para a caracterização da doença estudada, bem como a sua caracterização e validação.

## **5.7 Diagnóstico da DA**

Entre os vários pontos mencionados para a investigação da doença de Alzheimer, o diagnóstico clínico atualmente é o que possui maior peso. Segundo as diretrizes do Instituto Nacional do Envelhecimento e da Associação de Alzheimer os critérios diagnósticos da demência de Alzheimer envolve primeiramente a caracterização dos sintomas cognitivos e comportamentais relacionados com o comprometimento funcional do indivíduo no dia a dia, presença de declínio da função cognitiva em relação a um estado cognitivo anterior e que não são explicados por qualquer outro transtorno psiquiátrico ou orgânico [1, 4].

Além disso, os testes cognitivos como o exame do estado mental é importante para o conhecimento da situação atual do paciente.

O envolvimento de múltiplos domínios é uma outra característica fundamental e deve este deve envolver pelo menos dois dos seguintes domínios: habilidade em formar novas memórias ou relembrar de fatos passados, possuir raciocínio e execução de tarefas prejudicados ou capacidade de julgamento fraca, habilidade visuoespacial alterada, mudanças na personalidade, no comportamento e na conduta [1].

## 5.8 Tratamento convencional

Não existe cura para a doença de Alzheimer atualmente. Por isso, o tratamento se baseia em melhorar os sintomas cognitivos e retardar a progressão da doença. Nesse sentido, alguns medicamentos específicos têm sido a primeira linha de escolha no tratamento.

Duas classes de medicamentos, os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas N-metil-D-aspártico (NMDA) são amplamente usados. Os inibidores da acetilcolinesterase tem por função a inibição da colinesterase, enzima de degradação da acetilcolina, composto importante na transmissão sináptica. Esse mecanismo proporciona sua maior disponibilidade para os processos cerebrais. Para citar alguns dos nomes expoentes dessa classe temos o Donepezil, Rivastigmina e Galantamina [18]

Em contraposição, os antagonistas NMDA diminuem o influxo do Ca nas células neurais ou sua atividade exacerbada que também contribuem para a morte neuronal. A memantina é o medicamento de escolha para este grupo [19].

Além desses, outros medicamentos são associados para o controle de sintomas comportamentais e psicológicos na doença de Alzheimer como inibidores da recaptção de serotonina (ISRS), benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos não-tricíclicos, haloperidol e risperidona. Estes medicamentos têm grande potencial de gerar polifarmácia e efeitos colaterais desagradáveis [20].

Foi mostrado ainda pelo estudo in vivo evidence for therapeutic properties of CBD for Alzheimer's disease que todas eram associadas a efeitos adversos como náuseas, vômitos, diarreia e perda de peso. A memantina foi associada a presença de alucinações, tontura e fadiga.

## 5.9 Potencial da cannabis medicinal como opção de tratamento

Na busca por tratamentos eficazes para a doença de Alzheimer e visando reduzir os efeitos colaterais associados às medicações convencionais, surgem novas opções terapêuticas, entre as quais o uso da cannabis medicinal tem ganhado destaque devido aos seus resultados promissores.

O sistema endocanabinoide presente no Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico (SNP) desempenha vários papéis de regulação, tais como controle do apetite, cognição e analgesia. Sugere-se que este sistema esteja envolvido na patologia de doenças neurodegenerativas como Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer (DA) quando desregulado (Para desempenhar suas funções este sistema conta com a presença de receptores canabinoides como os receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2), anandamida (AEA) e 2-araquidonoil-glicerol (2-AG). [21]

Os receptores CB1 e CB2 tem destaque na DA e em seu tratamento com a cannabis medicinal, devido a sua interação com os canabinoides exógenos THC e CBD. O CB1 é predominantemente encontrado no SNC, principalmente nos gânglios da base, hipocampo e cerebelo, regiões cerebrais associadas a emoções, estresse e recompensa, como a amígdala e o córtex pré-frontal. Afeta a cognição e memória, controle motor e analgesia. Em contrapartida, os receptores CB2 estão mais presentes em tecidos periféricos, com ação também no tronco encefálico e no hipocampo, influenciando a excitabilidade neuronal. No sistema periférico exercem funções de modulação imune. No SNC, estão localizados na micróglia e podem estar envolvidos na neuroinflamação observável na DA. [22]

Os canabinoides exógenos, portanto, são substâncias que podem ser sintetizadas em laboratório ou extraídas de plantas como a *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha. Com mais de 400 compostos presentes na cannabis, dois deles, o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), possuem propriedades terapêuticas comprovadas [23], como visto na sua recomendação comprovada para tratar epilepsias, esclerose múltipla e ansiedade [24]

Em relação às suas propriedades, o THC é o composto mais abundante da *Cannabis sativa* e tem ação psicoativa. Ele age tanto sobre o receptor CB1 como CB2, apesar de ser mais direcionado para o receptor CB1. Quanto à sua ação na doença de Alzheimer, sugere-se a promoção de efeitos antiagregantes sobre as proteínas beta amiloides, diminuição da neuroinflamação, assim como melhorias em sintomas comportamentais como agitação.

O CBD é o segundo composto medicinal mais encontrado na cannabis e diferentemente do THC não tem os efeitos psicotrópicos relevantes como este. [25] Apesar dessa diferença, é notado a sua ação sobre a neuroinflamação, estresse oxidativo e ação sobre as proteínas anômalas vista na DA, tal qual o THC. O CBD tem efeito de inibição sobre os receptores canabinoides. Suas contribuições são para a redução da ansiedade, dor, sintomas depressivos e bem estar geral em pacientes com a doença de Alzheimer. [26] Vale ressaltar que a associação portanto desses dois compostos, THC e CBD, em uma terapia mista se mostrou somatória para a potencialização de seus efeitos positivos sobre a doença de Alzheimer.

## **5.10 Status do Brasil em relação a oferta e uso do CBD e THC e desafios de implementação do tratamento atualmente**

O uso da cannabis sativa para fins medicinais é antigo. A história do Brasil, desde seu início, é permeada pela disseminação e debate em relação ao seu uso. Influenciado por vários movimentos ao redor do mundo, como a crise de 1929 e outras pesquisas em países desenvolvidos e com influência sobre o Brasil, como os Estados Unidos que revelavam majoritariamente os efeitos deletérios do uso da Cannabis, foi instituído no Brasil, por meio de várias leis através do tempo a proibição do cultivo, uso e comercialização desta droga. Entretanto, com o avanço médico e tecnológico atuais, novas discussões acerca do uso e comercialização da cannabis medicinal tem emergido, impulsionado pela busca de terapias mais eficientes e com menos efeitos colaterais e deletérios das medicações convencionais oferecidas para condições, como epilepsia, estresse, náuseas e vômitos, insônia e agora para a doença de Alzheimer, ainda que de forma off-label. [27]

Quanto a legislação atual de drogas a lei 11.343 de 23 de agosto de 2006 discorre sobre as medidas de prevenção, reabilitação, redução de riscos relacionados ao consumo de drogas e indicações legalizadas de produtos específicos com fins medicinais, deixando claro que:

Art. 2º Ficam proibidas, em todo o território nacional, as drogas, bem como o plantio, a cultura, a colheita e a exploração de vegetais e substratos dos quais possam ser extraídas ou produzidas drogas, ressalvada a hipótese de autorização legal ou regulamentar, bem como o que estabelece a Convenção de Viena, das Nações Unidas, sobre Substâncias Psicotrópicas, de 1971, a respeito de plantas de uso estritamente ritualístico-religioso (BRASIL, 2006)

Como complemento e atualização a Lei de Drogas e direcionada a comercialização de produtos derivados cannabis sativa com fins medicinais , a Câmara dos Deputados criou o projeto de lei n 399, de 2015, como proposição a implementação pelo poder legislativo:

Art2º.....  
.....§2º

Os medicamentos que contenham extratos, substratos, ou partes da planta denominada Cannabis sativa, ou substâncias canabinoides, poderão ser comercializados no território nacional, desde que exista comprovação de sua eficácia terapêutica, devidamente atestada mediante laudo médico para todos os casos de indicação de seu uso.  
(NR)

Atualmente, o cenário de legislação e por conseguinte acesso da população-alvo, citada anteriormente continua em debate. Uma das razões pela qual a efetivação do uso da cannabis medicinal de forma ampla ainda não foi realizada são as inúmeras ressalvas acerca do uso disseminado e descontrolado dos produtos derivados da cannabis sativa por indivíduos de diferentes idades e experiências. Outro ponto de entrave são as divergências e embates políticos relacionados à comercialização e demais trâmites que acompanham a questão. Por último, a falta da disseminação do saber social, da educação de profissionais da saúde em geral e a desmistificação do uso da cannabis medicinal também podem ser elencados como barreiras importantes à procura de terapias à base de cannabis.

## **6 CONCLUSÃO**

Portanto, com a presente revisão e relato de caso, percebe-se a necessidade de mais estudos e ensaios clínicos para uma maior abrangência e discussão do assunto “doença de Alzheimer e a terapia com a cannabis medicinal”. Visto que a expectativa de vida tem aumentado e conseqüentemente as doenças crônicas, dentre elas a demência de Alzheimer, é notável a sua relevância para a população em geral, bem como a comunidade científica.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
2. Clark, C. Neurology: A Clinical Handbook. 1. ed: Wiley. p. 77-79. 2022.
3. Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) [Internet]. Mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência. [Citado em 20 mar 2024] Disponível em <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia>
4. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. Published 2020 Dec 8. doi:10.3390/molecules25245789
5. Smid J, Studart-Neto A, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Barbosa BJAP, et al.. Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sindrômico: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement neuropsychol* [Internet]. 2022Sep;16(3):1–24. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT>
6. Gustavsson A, Norton N, Fast T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*. 2023;19(2):658-670. doi:10.1002/alz.12694
7. Paschalidis Mayara, Konstantyner Thais Cláudia Roma de Oliveira, Simon Sharon Sanz, Martins Camila Bertini. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2023 [citado 2024 Mar 20]; 32( 2 ): e2022886. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742023000200303&lng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742023000200303&lng=pt). Epub 27-Abr-2023. <http://dx.doi.org/10.1590/s2237-96222023000200002>.
8. Van Cauwenberghe, C.; Van Broeckhoven, C.; Sleegers, K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med Genet*. 2016, 18, 421–430.
9. Guerreiro, R.; Bras, J. The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med*. 2015, 7, 106.
10. Liu, X.; Jiao, B.; Shen, L. The epigenetics of Alzheimer's Disease: Factors and therapeutic implications. *Front. Genet*. 2018, 9, 579.
11. Colomina, M.T.; Peris-Sampedro, F. Aluminum and Alzheimer's disease. *Adv. Neurobiol*. 2017, 18, 183–197.
12. Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C, et al. Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link. *EBioMedicine*. 2018;28:21-30. doi:10.1016/j.ebiom.2018.01.021
13. Simoni CR, Rolim ABFM, de Araújo AGD, Bernardino FMMM, de Sousa RRA, Stonoga SP. Encefalopatia traumática crônica: um impacto do futebol americano / Chronic traumatic encephalopathy: an impact of american soccer. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2021 May 18 [cited 2024 Mar. 20];4(3):10818-26. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/29900>

14. Santos, C.Y.; Snyder, P.J.; Wu, W.C.; Zhang, M.; Echeverria, A.; Alber, J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimer's Dement.* 2017, 7, 69–87.
15. José Monteiro Borges da Silva Valente T, Marcos da Silva Dantas J, Elísio Evangelista Vieira H, Eduardo Silva Martins A. Síndrome de Down como fator de risco genético para a Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa dos mecanismos moleculares. *Anais FMO* [Internet]. 22º de dezembro de 2022 [citado 28º de fevereiro de 2024];1(8):45-63. Disponível em: <https://afmo.emnuvens.com.br/afmo/article/view/209>
16. De Falco, A . Schneider Cukierman, D. Hauser-Davis, R. Rey, A. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. *Rev. Química Nova*, 2015 [Internet]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP/?lang=pt>
17. Prado D, Cardoso IL. Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer. *Rev Neurocienc* [Internet]. 31º de março de 2013 [citado 20º de março de 2024];21(1):118-25. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8211>
18. Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019 Feb 8;13:43. doi: 10.3389/fnins.2019.00043. PMID: 30800052; PMCID: PMC6375899.
19. Bahji A, Breward N, Duff W, et al. Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review. *J Cannabis Res.* 2022;4(1):11. Published 2022 Mar 14. doi:10.1186/s42238-022-00119-y
20. 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. *Mol Neurobiol.* 2020;57(11):4878-4890. doi:10.1007/s12035-020-02054-6
21. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatalata-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep.* 2016;33(12):1357-1392. doi:10.1039/c6np00074f
22. Leszko M, Meenrajan S. Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease. *Complement Ther Med.* 2021;57:102660. doi:10.1016/j.ctim.2021.102660

23. Abate G, Uberti D, Tambaro S. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. *Biology (Basel)*. 2021;10(6):542. Published 2021 Jun 17. doi:10.3390/biology10060542
24. Trojan V, Landa L, Šulcová A, Slíva J, Hřib R. The Main Therapeutic Applications of Cannabidiol (CBD) and Its Potential Effects on Aging with Respect to Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 2023;13(10):1446. Published 2023 Sep 26. doi:10.3390/biom13101446
25. Martins, DA. , Posso, IP. Legislação Atual Sobre Cannabis Medicinal. Histórico, movimentos, tendências e contratendências no território brasileiro. Universidade de São Paulo. DOI 10.5935/2595-0118.20230026-pt
26. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *JAOAC Int*. 2019;102(2):412-420. doi:10.5740/jaoacint.18-0208
27. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017 Aug;13(8):457-476. doi: 10.1038/nrneuro.2017.96. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28708131; PMCID: PMC5771416.
28. Kim SH, Yang JW, Kim KH, Kim JU, Yook TH. A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease - Focusing on CBD, THC. *J Pharmacopuncture*. 2019 Dec;22(4):225-230. doi: 10.3831/KPI.2019.22.030. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31970019; PMCID: PMC6970569.
29. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):CD012820. Published 2021 Sep 17. doi:10.1002/14651858.CD012820.pub2
30. Blanton H, Reddy PH, Benamar K. Chronic pain in Alzheimer's disease: Endocannabinoid system. *Exp Neurol*. 2023;360:114287. doi:10.1016/j.expneurol.2022.114287
31. Costa AC, Joaquim HPG, Pedrazzi JFC, Pain AO, Duque G, Arahamian I. Cannabinoids in Late Life Parkinson's Disease and Dementia: Biological Pathways and Clinical Challenges. *Brain Sci*. 2022;12(12):1596. Published 2022 Nov 22. doi:10.3390/brainsci12121596
32. Coles M, Steiner-Lim GZ, Karl T. Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2022;16:962922. Published 2022 Sep 2. doi:10.3389/fnins.2022.962922

33. Timler A, Bulsara C, Bulsara M, Vickery A, Smith J, Codde J. Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial. *Trials*. 2020;21(1):188. Published 2020 Feb 14. doi:10.1186/s13063-020-4085-x
34. Liu Y. Alzheimer's disease, aging, and cannabidiol treatment: a promising path to promote brain health and delay aging. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):121. Published 2024 Jan 16. doi:10.1007/s11033-023-09162-1

