

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 01

DOI

10.59290/6402035509

CANNABIS MEDICINAL E NEUROPROTEÇÃO: UMA ANÁLISE DO CANABIDIOL COMO AGENTE TERAPÊUTICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

LUIS FERNANDO NASCIMENTO ROCHA JUNIOR¹

SARA GABRIELE LIMA DE OLIVEIRA¹

RAFAEL SARAIVA DE ANDRADE RODRIGUES²

¹Discente - Farmácia - Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba UniSantaCruz (USC);

²Docente - Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba UniSantaCruz (USC). Doutor em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Canabidiol; Proteína Tau.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno global crescente, particularmente evidente em países desenvolvidos, onde a proporção de indivíduos com mais de 60 anos aumenta de forma acentuada, enquanto a população jovem diminui progressivamente.

Essa transição demográfica, projetada para se intensificar nas próximas décadas, está remodelando a estrutura etária mundial e impondo desafios significativos aos sistemas de saúde, que precisam adaptar-se às demandas presentes e futuras dessa população em expansão (BENTO *et al.*, 2023; SILVA *et al.*, 2023).

O aumento da expectativa de vida, embora um marco positivo do progresso médico e social, vem acompanhado de alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento e do aumento na incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), entre as quais se destacam as demências (SILVA *et al.*, 2023).

Dentre as diversas formas de demência, a Doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente, caracterizando-se por um processo neurodegenerativo progressivo.

A DA é marcada pelo acúmulo de proteínas anormais no tecido cerebral, atrofia cerebral e morte neuronal progressiva, o que resulta em comprometimento cognitivo gradual, incluindo prejuízos de memória, julgamento, linguagem, comportamento e funções sociais.

Esses déficits impactam profundamente a autonomia do paciente e sua qualidade de vida (BENTO *et al.*, 2023).

A manifestação clínica da doença varia entre os indivíduos, sendo influenciada por múltiplos fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida.

Apesar da etiologia ainda não estar completamente esclarecida, a progressão da DA é relativamente previsível e ocorre em três estágios principais: leve, moderado e avançado.

Cada fase exige abordagens terapêuticas específicas e suporte contínuo, destacando a importância de estratégias personalizadas de cuidado (BITENCOURT *et al.*, 2018).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Alzheimer's Disease International (ADI), aproximadamente 55,2 milhões de pessoas viviam com algum tipo de demência em 2019, sendo a DA responsável por cerca de 70% desses casos.

Projeções indicam que esse número poderá atingir 139 milhões até 2050 (ADI, 2019; OMS, 2021). O envelhecimento populacional é um dos principais fatores que impulsionam essa tendência, tornando urgente o desenvolvimento de políticas públicas de saúde e estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento (LONG *et al.*, 2023).

Paralelamente, cresce o interesse científico e clínico pelo uso da Cannabis sativa na medicina, especialmente em virtude do avanço no conhecimento do sistema endocanabinoide.

Utilizada por diferentes culturas desde o período neolítico, a planta ganhou notoriedade nas últimas décadas em virtude de estudos que revelaram suas propriedades terapêuticas, levando à regulamentação de seu uso medicinal em diversos países.

Entre os fitocanabinoides extraídos da planta, o canabidiol (CBD) tem se destacado por seus efeitos anti-inflamatórios, ansiolíticos, anticonvulsivantes e neuroprotetores – características especialmente relevantes no contexto das doenças neurodegenerativas (NETO *et al.*, 2023).

A DA continua sendo um dos maiores desafios terapêuticos da atualidade. Apesar da dis-

ponibilidade de fármacos como donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina, os tratamentos atuais oferecem benefícios limitados no controle sintomático e têm pouca eficácia na contenção da progressão neurodegenerativa.

Nesse cenário, o CBD surge como uma alternativa promissora, com estudos pré-clínicos demonstrando sua capacidade de modular processos neuroinflamatórios e oxidativos envolvidos na patogênese da DA.

A compreensão aprofundada dessas evidências pode oferecer subsídios relevantes para profissionais da saúde, especialmente farmacêuticos, contribuindo para a incorporação segura e eficaz dessa abordagem terapêutica no cuidado de pacientes com DA.

O objetivo deste estudo foi analisar o potencial terapêutico do CBD na DA, com foco em seus mecanismos de ação, eficácia no manejo dos sintomas e impacto na progressão da doença.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de caráter descritivo, fundamentada na análise crítica de publicações científicas relevantes que abordam a utilização do canabidiol (CBD) no contexto da Doença de Alzheimer (DA).

A seleção dos materiais foi realizada por meio de busca sistemática nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), *Elsevier* e *Science Direct*.

Além dessas, também foram consultados repositórios institucionais de teses e dissertações, a fim de ampliar o escopo e a profundidade da revisão.

As buscas priorizaram estudos publicados no período compreendido entre 2017 e 2025, sem excluir publicações anteriores consideradas de alta relevância para o tema.

A estratégia de busca utilizou descritores em português e inglês, selecionados com base em termos controlados e não controlados, incluindo: *Alzheimer*, *Alzheimer's disease*, *Alzheimer dementia*, *Cannabis sativa*, *cannabidiol*, tratamento Alzheimer, Doença de Alzheimer e farmacêutico. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para combinar os termos e refinar os resultados.

Complementarmente, realizou-se a análise das listas de referências bibliográficas dos estudos inicialmente incluídos, com o objetivo de identificar publicações adicionais pertinentes à temática.

Foram adotados como critérios de inclusão: (I) artigos científicos publicados em português ou inglês; (II) textos disponíveis em acesso aberto e integral; e (III) publicações que abordassem direta e claramente a temática proposta, com foco no uso do canabidiol no tratamento da DA.

Excluíram-se: (I) artigos incompletos ou indisponíveis na íntegra; (II) publicações em idiomas distintos dos mencionados; (III) trabalhos que não apresentassem alinhamento com os objetivos desta revisão.

Todos os artigos selecionados passaram por leitura integral e análise crítica, considerando sua qualidade metodológica, relevância científica e contribuição para o entendimento do tema.

Os dados extraídos subsidiaram a construção de uma síntese narrativa integrativa, visando consolidar as principais evidências disponíveis sobre os efeitos neuroprotetores do CBD na DA.

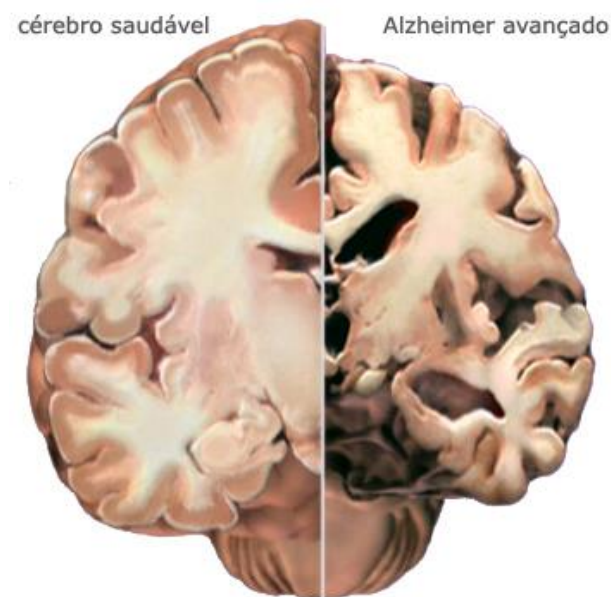
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos gerais da doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer, conforme ilustrado pela **Figura 1.1**, é uma enfermidade neurodegenerativa de etiologia predominantemente

idiopática, que possui como manifestações clínicas: (I) perda cognitiva e progressiva da memória; (II) avançando com déficit de linguagem de orientação visual e espacial; (III) desprovemento de julgamento; (IV) alterações de humor e comportamentais; (V) afasia, tornando o indivíduo paulatinamente incapacitado, podendo perder a função de fala e habilidades motoras; (VI) demência, com maior ocorrência com o aumento da idade; (VII) em estágios avançados, pode haver incontinência tornando o indivíduo mudo e incapaz de se locomover; sendo a pneumonia ou outras infecções as intercorrências comumente a maior causa de óbito entre os indivíduos acometidos (SILVA, 2021).

Figura 1.1 Comparação de um cérebro de um paciente saudável com o de um paciente diagnosticado com DA



Fonte: <https://www.alz.org/>

A DA foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Aloysius "Alöis" Alzheimer, a partir da análise clínica e histopatológica de Auguste Deter, uma paciente de 51 anos internada em Frankfurt, Alemanha.

Embora Alzheimer não tenha reivindicado primazia na descoberta, o termo "Doença de Alzheimer" foi cunhado por seu mentor, Emil Kraepelin, em uma edição posterior de seu manual de psiquiatria, consolidando a nomenclatura da patologia (BONDI *et al.*, 2017).

Do ponto de vista genético, aproximadamente 5% dos casos de DA têm origem hereditária, com início precoce (*Early-Onset Familial Alzheimer's Disease* – EOFAD), geralmente antes dos 65 anos, podendo manifestar-se ainda na quarta década de vida.

Essa forma familiar está associada a mutações em três genes: presenilina 1 (PSEN1) no cromossomo 14, presenilina 2 (PSEN2) no cromossomo 1 e proteína precursora amiloide (APP) no cromossomo 21 (*UCSF Memory and Aging Center*, 2024).

Em contraste, a forma mais prevalente da doença, de início tardio (*Late-Onset Alzheimer's Disease* – LOAD), ocorre tipicamente após os 65 anos e apresenta evolução mais lenta.

Esta variante tem como principal fator de risco genético a presença do alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (ApoE- $\epsilon 4$), localizado no cromossomo 19 (MELLO, 2023).

A DA apresenta ampla heterogeneidade clínica e temporal, com a progressão dos sintomas variando entre os indivíduos. Essa diversidade é influenciada por múltiplos fatores de risco genéticos e ambientais, o que torna sua etiologia complexa e multifatorial.

Apesar da ausência de uma causa única definida, o curso da doença tende a seguir um padrão evolutivo característico, dividido em três estágios clínicos principais, conforme **Figura 1.2** (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

Na fase inicial, ou leve, os sintomas se instalam de maneira insidiosa, com prejuízos sutis na memória recente, dificuldades para realizar

tarefas cotidianas e eventuais lapsos na linguagem e na orientação temporal.

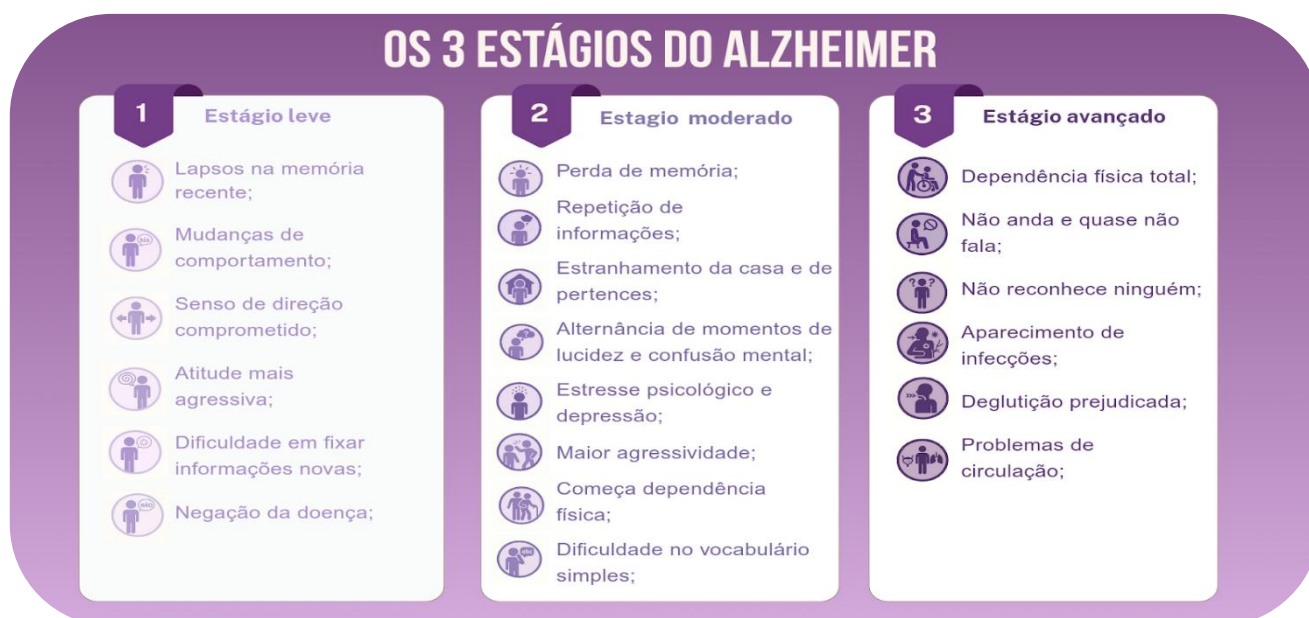
Ainda que os pacientes mantenham certa independência e capacidade de interação social, os primeiros sinais frequentemente são identificados apenas retrospectivamente por familiares ou cuidadores.

A fase intermediária, ou moderada, marca o agravamento dos déficits cognitivos e funcionais, com prejuízo significativo na memória,

confusão mental acentuada, desorganização do pensamento e alterações de comportamento.

Pacientes nessa fase requerem supervisão constante, pois tendem a apresentar agitação psicomotora, irritabilidade, labilidade emocional e repetição de frases ou perguntas. A perda de coordenação motora e a dependência para atividades básicas tornam-se cada vez mais evidentes (SILVA *et al.*, 2023).

Figura 1.2 Características e manifestações clínicas dos três estágios da Doença de Alzheimer



Fonte: Adaptado de <https://saidrio.com>

Na fase final, ou avançada, há comprometimento global das funções cognitivas, linguagem e mobilidade. O paciente torna-se totalmente dependente para cuidados básicos, frequentemente acamado, com risco elevado para complicações secundárias como infecções respiratórias, úlceras por pressão, desnutrição e sepse, condições que comumente levam ao óbito.

Esse estágio reflete o impacto devastador da DA sobre a autonomia do indivíduo, representando um desafio considerável para os cuidadores e o sistema de saúde.

Diante da complexidade e da natureza multifacetada da Doença de Alzheimer, torna-se evidente a necessidade de estratégias terapêuticas e diagnósticas personalizadas, considerando os distintos perfis clínicos e genéticos que influenciam sua progressão (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

Epidemiologia da doença de Alzheimer

Nas últimas décadas, o aumento da expectativa de vida tem promovido uma transformação significativa na estrutura etária da população mundial, resultando em um crescimento expressivo do contingente de idosos.

Esse fenômeno demográfico impõe impactos substanciais sobre os sistemas de saúde, especialmente em função da maior incidência de doenças crônicas associadas ao envelhecimento, como a DA.

Estima-se que, até 2050, aproximadamente 13,8 milhões de pessoas serão diagnosticadas com DA, reflexo direto do envelhecimento populacional global.

A prevalência da doença é fortemente correlacionada à idade: afeta cerca de 3% dos indivíduos entre 65 e 75 anos, 17% entre 75 e 84 anos, e até 32% daqueles com mais de 84 anos (LOPEZ *et al.*, 2019).

Nos Estados Unidos, a DA representa a principal causa de demência, correspondendo a 60–80% dos casos, sendo atualmente a sexta principal causa de mortalidade no país.

Estima-se que 5,7 milhões de norte-americanos convivam com a DA, enquanto aproximadamente 11,6 milhões apresentam

Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), condição frequentemente considerada pródromo da demência – estágio inicial ou sinal de alerta.

A incidência da DA aumenta exponencialmente com a idade: de 2 casos por 1.000 indivíduos entre 65 e 74 anos para 37 casos por 1.000 entre aqueles com 85 anos ou mais.

Projeções indicam que o número de casos triplicará até 2050, com crescimento desproporcional entre os indivíduos com 85 anos ou mais (AGGARWAL *et al.*, 2023).

A pandemia de COVID-19 destacou ainda mais a relevância da DA no cenário global de saúde pública. Entre 2020 e 2021, enquanto a COVID-19 figurava entre as principais causas de óbito, a DA ocupava a sétima posição no ranking de mortalidade.

O impacto da doença é agravado pela necessidade de cuidados contínuos e intensivos.

Nos Estados Unidos, mais de 11 milhões de cuidadores não remunerados dedicaram, apenas em um ano, cerca de 18 bilhões de horas ao cuidado de pessoas com DA e outras demências.

Esses dados evidenciam tanto uma diminuição no número de cuidadores disponíveis quanto um aumento na carga individual de cuidado, revelando uma crescente demanda por suporte especializado e políticas públicas adequadas (ALZHEIMER'S & DEMENTIA, 2024).

O risco de desenvolvimento da DA também apresenta disparidades entre os sexos: mulheres com 65 anos possuem uma probabilidade de 21,2% de desenvolver a doença ao longo da vida, em contraste com 11,6% nos homens.

A expectativa de vida após o diagnóstico varia entre quatro e seis anos, sendo modulada por fatores como: (I) idade ao diagnóstico; (II) sexo; (III) alterações comportamentais; (IV) envolvimento motor; e (V) presença de comorbidades (AGGARWAL *et al.*, 2023).

Outro aspecto relevante no contexto da DA é o CCL, especialmente na sua forma amnésica (CCLa), considerado um estágio de transição importante para a demência.

Estudos populacionais indicam que entre 15% e 20% dos indivíduos com mais de 64 anos apresentam CCL, sendo que aproximadamente 15% desses evoluem para demência em até dois anos.

A prevalência do CCL também cresce com a idade, variando de 6,7% entre os 60 e 64 anos para 25,2% entre os 80 e 84 anos. Embora a reversão para um estado de cognição normal seja possível, esses indivíduos continuam em risco aumentado para declínio cognitivo futuro, especialmente aqueles com CCLa, que apresentam maior propensão à progressão para DA.

Esses dados reforçam a necessidade de estratégias preventivas e terapêuticas precoces, bem como de suporte estruturado aos cuidadores, cuja atuação é essencial para a preservação

da qualidade de vida dos pacientes (LOPEZ *et al.*, 2019).

Fisiopatologia da doença de Alzheimer

A DA compromete de forma gradual a estrutura e a função cerebral, resultando em declínio cognitivo irreversível.

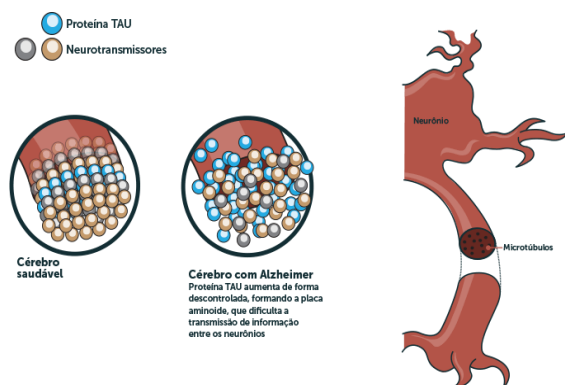
Clinicamente, manifesta-se por perda de memória, confusão, prejuízo no julgamento, desorientação espacial e dificuldades na linguagem, sintomas que tendem a se intensificar ao longo do tempo, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Do ponto de vista morfológico, a DA está associada a uma acentuada atrofia do hipocampo e do córtex cerebral, com predomínio no córtex de associação frontotemporal.

Essa atrofia está relacionada à dilatação dos ventrículos laterais, sobretudo na região do corno temporal (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

O segundo tipo de lesão relevante envolve a formação de emaranhados neurofibrilares, conforme **Figura 1.3**, decorrentes da hiperfosforilação anormal da proteína tau.

Figura 1.3 Atuação da proteína Tau no Alzheimer



Fonte: Associação Benéfica da Síria (2020).

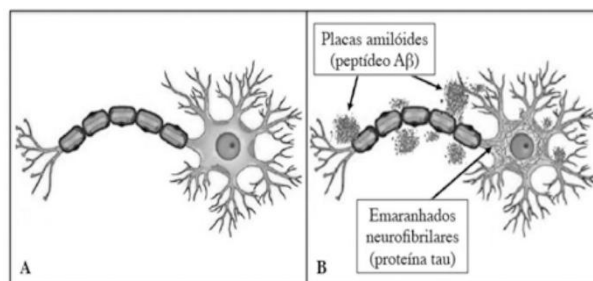
Em condições fisiológicas, a tau participa da estabilização dos microtúbulos neuronais e da regulação da síntese de tubulina.

Entretanto, quando hiperfosforilada, essa proteína sofre agregação intraneuronal, formando os emaranhados característicos da DA.

A acumulação patológica de tau compromete a integridade sináptica e, em associação com as placas de beta-amiloide, conforme **Figura 1.4**, amplifica a neuroinflamação e a disfunção sináptica.

Esse ciclo patológico autossustentável contribui para a perda progressiva de células neuronais e para o agravamento do quadro clínico da doença ao longo do tempo (NETO *et al.*, 2023).

Figura 1.4 Placas extracelulares formadas pela proteína beta-amiloide



Fonte: FALCO *et al.* (2016).

Diagnóstico da doença de Alzheimer

O diagnóstico clínico da demência associada à DA exige uma abordagem abrangente, com ênfase na identificação dos domínios cognitivos comprometidos e no grau de impacto funcional sobre o paciente.

A compreensão do continuum cognitivo da DA é essencial para uma avaliação acurada, permitindo a aplicação apropriada de exames complementares, incluindo biomarcadores.

Estes últimos têm se mostrado particularmente úteis em casos atípicos, de início precoce, ou quando o diagnóstico clínico permanece incerto.

Além disso, os biomarcadores podem futuramente auxiliar na seleção de pacientes elegíveis para intervenções terapêuticas direcionadas (SCHILING *et al.*, 2022).

Historicamente, a DA não possuía um diagnóstico que não fosse clínico, mas as diretrizes

mais contemporâneas têm incluído a detecção de biomarcadores no processo diagnóstico.

Para a identificação neuropatológica da DA por biomarcadores, pode-se considerar a estrutura de pesquisa chamada “ATN”, desenvolvida pelo *National Institute on Aging e pela Alzheimer’s Association* (NIA-AA), que classifica a DA em função de três anormalidades: (I) relacionadas à proteína beta-amiloide ('A'); (II) alterações associadas à proteína tau ('T'); e (III) sinais de neurodegeneração ('N'), independentemente da manifestação clínica ou da presença de sintomas cognitivos.

Assim, segundo as diretrizes, os neuropatologistas poderiam afirmar a existência de alterações patológicas compatíveis com DA, mas não da síndrome clínico-patológica denominada DA.

Vale ressaltar que este modelo 'ATN' foi concebido para ser aplicado nos contextos da pesquisa e levanta discussões sobre a sua importância em clínico.

Os biomarcadores não são suficientes para o diagnóstico da DA e devem ser um complemento à avaliação clínica, possibilitando suporte ou confirmação do diagnóstico (DUBOIS *et al.*, 2023).

De maneira geral, é comum a solicitação de exames laboratoriais como o hemograma completo, ureia, creatinina, tiroxina livre (T4), hormônio estimulante da tireoide (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP e Gama-GT), vitamina B12 e cálcio, e sorológicos para sífilis e HIV (REIS *et al.*, 2022).

A eletroencefalografia (EEG) pode ser realizada como exame complementar no diagnóstico das demências, principalmente quando os demais exames ainda não tiverem definido o diagnóstico.

O quadro eletroencefalográfico na DA mostra, dentre outros achados, a lentificação da atividade elétrica cerebral. Nesses casos, nota-se

um aumento das ondas de baixa frequência – delta e teta – e diminuição da atividade nas faixas de frequência mais alta – alfa e beta (REIS *et al.*, 2022). A neuroimagem estrutural representa uma ferramenta diagnóstica complementar de grande relevância.

A tomografia computadorizada (TC) e, preferencialmente, a ressonância magnética (RM) do encéfalo, são indicadas tanto para a exclusão de lesões estruturais secundárias quanto para a detecção de padrões de atrofia cerebral sugestivos de DA.

A RM, por sua superior resolução espacial e diversidade de protocolos, é o exame de escolha, possibilitando uma avaliação mais refinada da morfologia cerebral e contribuindo para a distinção entre a DA e outras formas de demência, como as de origem vascular ou priônica (SCHILING *et al.*, 2022).

Dado o caráter neurodegenerativo da DA, a presença de atrofia cerebral é uma constante. O padrão mais característico envolve a perda volumétrica das estruturas temporais mesiais (EMTs), especialmente o hipocampo e o córtex entorrinal, o que se correlaciona clinicamente com déficits de memória episódica.

Contudo, em apresentações atípicas ou de início precoce, a atrofia pode predominar em outras regiões corticais, dando origem a variantes clínicas específicas, como as formas linguística, disexecutiva, comportamental (frontal), visuoespacial, entre outras, que serão abordadas em seções subsequentes (SCHILING *et al.*, 2022).

Tratamento da doença de Alzheimer

As regiões cerebrais envolvidas nas funções mentais superiores, como o córtex pré-frontal e o hipocampo, estão entre as mais afetadas pelas alterações bioquímicas provocadas pela DA.

Em nível celular, observa-se uma redução significativa na concentração de acetilcolina,

um neurotransmissor fundamental para os processos de aprendizagem e memória. Essa deficiência colinérgica compromete a função cognitiva e é considerada uma das principais bases fisiopatológicas da doença.

Nesse contexto, o tratamento farmacológico busca inibir a ação da enzima acetilcolinesterase, responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica, prolongando assim sua disponibilidade e potencializando a neurotransmissão colinérgica. Essa intervenção pode atenuar o declínio cognitivo e melhorar a performance funcional dos pacientes (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

A degeneração precoce dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal, especialmente nos núcleos de Meynert, precede a manifestação clínica da DA, sendo um dos primeiros eventos neuropatológicos observados.

Esse comprometimento inicial da atividade colinérgica torna-se evidente nos estágios leves a moderados da demência. Para esses casos, os inibidores da colinesterase (ChEIs), como donepezila, galantamina e rivastigmina, são amplamente prescritos.

Esses fármacos atuam bloqueando a enzima colinesterase, resultando em maior disponibilidade de acetilcolina nas sinapses e, consequentemente, em melhora sintomática. Embora aprovados inicialmente para os estágios leves e moderados, evidências crescentes também sustentam sua eficácia em fases mais avançadas da doença.

Em pacientes com DA moderada a grave, recomenda-se a associação dos ChEIs com a memantina – um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) – com o objetivo de ampliar os efeitos terapêuticos e proteger os neurônios contra a excitotoxicidade glutamatérgica (CARELLI *et al.*, 2022).

Os principais fármacos inibidores da colinesterase – Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, de acordo com a **Tabela 1.5** – compartilham mecanismos farmacológicos semelhantes, embora apresentem diferenças quanto à farmacocinética, vias de administração e perfis de efeitos adversos.

Tabela 1.5 Principais fármacos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, mecanismos de ação e indicações por estágio clínico

Fármaco	Mecanismo de Ação	Estágio da Doença
Donepezila	Inibidor seletivo e reversível da acetilcolinesterase. Eleva a concentração de acetilcolina nas sinapses centrais, favorecendo a neurotransmissão colinérgica. Apresenta também propriedades neuroprotetoras associadas à redução de inflamação e estresse oxidativo.	Leve a moderado
Rivastigmina	Inibidor reversível da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, com alta afinidade pelas isoformas predominantes no sistema nervoso central. Também modula a atividade de receptores nicotínicos, potencializando os efeitos da acetilcolina na função cognitiva.	Leve a moderado
Galantamina	Inibidor reversível da acetilcolinesterase com ação alostérica positiva sobre os receptores nicotínicos de acetilcolina, contribuindo para a modulação da transmissão colinérgica e a melhora do desempenho cognitivo.	Leve a moderado
Memantina	Antagonista não competitivo dos receptores NMDA glutamatérgicos. Reduz a excitotoxicidade mediada por glutamato, oferecendo proteção neuronal. Apresenta também propriedades neuroprotetoras e antioxidantes.	Moderado a grave

Fonte: Adaptado de NETO *et al.* (2023).

Todos demonstram eficácia na melhora de funções cognitivas, no desempenho em atividades da vida diária e em sintomas neuropsiquiátricos, como apatia e agitação.

No Brasil, entre esses agentes, apenas a Donepezila possui aprovação para uso em estágios avançados da DA, enquanto os demais aguardam autorização para essa indicação específica pelas agências reguladoras.

Ainda que esses medicamentos não promovam a cura da DA, seu uso representa um avanço importante no manejo clínico, contribuindo para a lentificação da progressão da doença e para a manutenção da autonomia funcional por mais tempo.

Complementarmente, a Memantina exerce efeito modulador sobre a neurotransmissão glutamatérgica, melhorando a sinalização sináptica nas regiões envolvidas com memória e aprendizado, o que reforça seu papel na abordagem terapêutica da demência moderada a grave (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

Cannabis sativa e canabidiol

A Cannabis sativa é uma planta herbácea amplamente utilizada há milênios com finalidades recreativas, religiosas e, sobretudo, medicinais.

Sua composição química é complexa e inclui diversos metabólitos secundários, como terpenoides, flavonoides, alcaloides, lignanas e ácidos graxos.

Entre esses compostos, destacam-se cerca de 120 substâncias únicas conhecidas como fitocanabinoides, produtos das vias metabólicas do mevalonato e do policetídeo (ARELLANO *et al.*, 2023).

Dentre os fitocanabinoides, o canabidiol (CBD) tem recebido destaque na literatura científica devido ao seu promissor potencial terapêutico.

Diferentemente do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), principal composto psicoativo da planta, o CBD não causa efeitos intoxicantes, sendo considerado uma alternativa segura para uso clínico.

Trata-se de um composto hidrofóbico, com rápida absorção intestinal e ampla distribuição tecidual, inclusive no sistema nervoso central, já que atravessa a barreira hematoencefálica. No entanto, sua biodisponibilidade oral é limitada, variando entre 6% e 19% (ARELLANO *et al.*, 2023).

A crescente compreensão dos mecanismos que regem a neurodegeneração tem impulsionado a busca por estratégias farmacológicas inovadoras, especialmente para doenças como a DA.

Essa patologia representa um dos maiores desafios da medicina contemporânea, devido à complexidade de seus mecanismos etiopatogênicos e à necessidade de atravessar a barreira hematoencefálica para atuação eficaz dos fármacos (SILVA *et al.*, 2025).

Nesse cenário, o CBD tem atraído o interesse da indústria farmacêutica e de centros de pesquisa por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras.

Estudos *in vitro* e em modelos animais sugerem que o composto pode reduzir a morte neuronal induzida pela beta-amiloide, mitigar o estresse oxidativo e atenuar a peroxidação lipídica, contribuindo para a neuroproteção e melhoria da neuroplasticidade (GAVIOLI *et al.*, 2024; SILVA *et al.*, 2025).

Além disso, o sistema endocanabinoide, cuja regulação é parcialmente modulada pelo CBD, está envolvido em funções cruciais no SNC, como neurogênese, migração celular, formação de sinapses e sobrevivência neuronal.

A disfunção deste sistema com o envelhecimento pode agravar a neurodegeneração associada à DA (GAVIOLI *et al.*, 2024).

Modelos experimentais em camundongos com DA tratados com CBD demonstraram melhora cognitiva e retardo na progressão da demência, sugerindo um possível papel neuroprotetor (SILVA *et al.*, 2025).

Apesar disso, os mecanismos pelos quais o CBD interfere na agregação de proteínas como a beta-amiloide e a proteína tau ainda não estão totalmente elucidados, podendo envolver vias dependentes e independentes da ativação dos receptores canabinoides (GAVIOLI *et al.*, 2024).

Embora tais achados sejam promissores, não há, até o momento, ensaios clínicos de fase II ou III que comprovem de forma robusta a eficácia do CBD no tratamento da DA em humanos.

A maior parte das evidências disponíveis advém de relatos anedóticos e dados observacionais de mundo real (real-world data), que carecem de padronização metodológica, amostras representativas e controles rigorosos (MARQUES *et al.*, 2024).

A consolidação do CBD como opção terapêutica para a DA depende da realização de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, conduzidos em múltiplos centros e com acompanhamento prolongado.

Até que essas evidências estejam disponíveis, o uso clínico de canabinoides no manejo da DA deve ser considerado experimental e sem

respaldo científico definitivo (MARQUES *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

O aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA), impõe um desafio crescente à medicina moderna.

Nesse contexto, os fitocanabinoides, em especial o canabidiol (CBD), têm se destacado como alternativas terapêuticas promissoras devido às suas propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes.

Evidências pré-clínicas sugerem que o CBD pode atenuar a neurodegeneração e promover a neuroplasticidade, oferecendo uma nova abordagem para o manejo da DA.

No entanto, a ausência de ensaios clínicos randomizados de grande escala limita sua adoção na prática clínica.

A consolidação do CBD como uma estratégia terapêutica eficaz dependerá da realização de estudos clínicos robustos, controlados e metodologicamente rigorosos.

Até que essas evidências estejam disponíveis, o uso do CBD permanece no campo experimental, embora represente uma promissora fronteira na pesquisa sobre terapias para doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, N. T.; MIELKE, M. M. Diferenças sexuais na doença de Alzheimer. *Neurologic Clinics*, v. 41, n. 2, p. 343-358, 2023. doi: 10.1016/j.ncl.2023.01.001.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's Association. Chicago, IL: Alzheimer's Association, 2025. Disponível em: <https://www.alz.org>. Acesso em: 25 jul. 2025.

ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE SÍRIA – Hcor. São Paulo: Hcor, 2025. Disponível em: <https://hcor.gupy.io/>. Acesso em: 25 jul. 2025.

ALZHEIMER'S & DEMENTIA. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association*, v. 20, n. 5, p. 3708-3821, 2024. doi:10.1002/alz.13809.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. Home. Disponível em: <https://www.alzint.org/>. Acesso em: 25 jul. 2025.

BENTO, H.M *et al.* Alzheimer: Causas, Sintomas, Tratamento e Prevenção. *Revista Corpus Hippocraticum*, v. 1, n. 1, 2023.

BITENCOURT, E. M. *et al.* Alzheimer's disease: physiopathological aspects, quality of life, therapeutic strategies of physiotherapy and biomedicine. *Revista Inova Saúde, Criciúma*, v. 8, n. 2, 2018.

BONDI, M. W. *et al.* Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, v. 23, n. 9-10, p. 818-831, 2017. doi:10.1017/S135561771700100X.

CARAMELLI, P. *et al.* Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, (3 suppl 1), 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S106PT>.

CASTILLO-ARELLANO, J. *et al.* The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 28, n. 7, p. 3271, 2023. doi:10.3390/molecules28073271.

DE FALCO, A. *et al.* Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. *Química Nova, São Paulo*, v. 39, n. 1, p. 63-74, 2016. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.

DUBOIS, B. *et al.* Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 15, n. 1, art. 175, 2023.

GAVIOLI, A. *et al.* Mecanismo de ação do canabidiol em processos neurodegenerativos associados ao envelhecimento: uma revisão integrativa. *Journal Archives of Health, [S. l.]*, v. 5, n. 1, p. 65-82, 2024. DOI: 10.46919/archv5n1-007.

LONG, S.; BENOIST, C.; WEIDNER, W. World Alzheimer Report 2023: Reducing dementia risk – never too early, never too late. 2023. Disponível em: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2025.

LOPEZ, J. A. S.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. Chapter 13 - Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 167, p. 231-255, 2019. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-32019.

MARQUES, B. L.; CAMPOS, A. C. Chapter Six - Cannabidiol and Alzheimer's disease. *International Review of Neurobiology*, v. 177, p. 121-134, 2024. doi:10.1016/bs.irn.2024.04.0142024.

MELLO, J. E. Efeito neuroprotetor do extrato de amora preta (*Rubus sp.*) em mecanismos associados ao desenvolvimento e à progressão da Doença de Alzheimer: um estudo em modelos pré-clínicos. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências (Bioquímica e Bioprospecção). Universidade Federal de Pelotas. Pelotas - RS, 2023.

NETO, G. A. P. *et al.* Aspectos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Health Review, [S. l.]*, v. 6, n. 3, p. 9651-9659, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-101.

NETO, P. A. P.; PIERRO, L. M. C.; FERNANDES, S. T. Cannabis: 12.000 anos de experiências e preconceitos. BRJP, v. 6, p. 80–84, 2023. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230055-en>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Global status report on the public health response to dementia. 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344701/9789240033245-eng.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2025.

REIS, S. P.; MARQUES, M. L. D. G.; MARQUES, C. C. D. G. Diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer / Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. Brazilian Journal of Health Review, v. 5, n. 2, p. 5470–5480, 2022.

SAID RIO ACOMPANHANTES DE IDOSOS LTDA. Said – Serviço domiciliar especializado no cuidado de idosos. Rio de Janeiro: Said Rio, 2025. Disponível em: <https://saidrio.com/>. Acesso em: 25 jul. 2025.

SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Dementia & Neuropsychologia, v. 16, n. 3, p. 25–39, 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT>.

SILVA, M. R. *et al.* Doença de Alzheimer: estratégias de cuidado diante das dificuldades ao portador e cuidador. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, n. 4, p. 164–191, 2023. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p164-191>.

SILVA, J. M. Avaliação da densidade mineral óssea, estado nutricional e composição corporal na Doença de Alzheimer. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (Doutorado). Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava – PR, 2021.

SILVA, L. M. O. *et al.* O uso do canabidiol como tratamento para a Doença de Alzheimer. UNISANTA Bioscience, v. 14, n. 1, p. 1-20, 2025. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14873115>.

UCSF MEMORY AND AGING CENTER. Familial Alzheimer's Disease. 2024. Disponível em: <https://memory.ucsf.edu/genetics/familial-alzheimer-disease>. Acesso em: 25 jul. 2025.