



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
BACHARELADO EM BIOMEDICINA

**BEATRIZ OLIVEIRA DE ANDRADE**

**O USO DA *CANNABIS* NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de conclusão de curso apresentado na forma de artigo ao Centro Universitário de Brasília (UNICEUB), como requisito para obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob orientação do Prof. Luis Eduardo Santos Barros.

BRASÍLIA

2020

## O uso da *Cannabis* no tratamento da Doença de Alzheimer

Beatriz Oliveira de Andrade<sup>1</sup>

Luis Eduardo Santos Barros <sup>2</sup>

### Resumo

A *Cannabis* é um gênero de plantas medicinais mais antigas do mundo e possui cerca de 60 canabinóides, sendo os principais: delta-9-tetrahydrocannabinol e o canabidiol. Os canabinóides receberam esse nome devido ao fato de se ligarem nos receptores presentes no sistema endocanabinóide. Diversos estudos demonstram o potencial terapêutico dos canabinóides no tratamento de várias patologias, inclusive no Alzheimer. O Alzheimer é a doença neurodegenerativa mais comum na população idosa e não tem cura, os tratamentos atuais visam apenas estabilizar os sintomas e não combatem as causas da doença. Diversos estudos têm mostrado que os canabinóides conferem neuroproteção, atuando de forma direta e indireta sobre as causas e consequências da neurodegeneração e neuroinflamação, desta forma o presente trabalho tem por objetivo ressaltar as propriedades medicinais da *Cannabis*, esclarecer o funcionamento do sistema endocanabinóide, descrever a fisiopatologia do Alzheimer e, por fim, relacionar o uso dos canabinóides com o tratamento desta doença.

**Palavras-Chave:** Canabinoides; Sistema Endocanabinoide; Alzheimer.

### *Cannabis* use in the treatment of Alzheimer Diseases

#### Abstract

*Cannabis* is a genus of the oldest medicinal plants in the world and has about 60 cannabinoids, the main ones being: delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Cannabinoids received this name due to the fact that they bind to the receptors present in the endocannabinoid system. Several studies demonstrate the therapeutic potential of cannabinoids in the treatment of various pathologies, including Alzheimer's. Alzheimer's is the most common neurodegenerative disease in the elderly population and has no cure, current treatments aim only to stabilize symptoms and do not fight the causes of the disease. Several studies have shown that cannabinoids confer neuroprotection, acting directly and indirectly on the causes and consequences of neurodegeneration and neuroinflammation, so this work aims to highlight the medicinal properties of *Cannabis*, clarify the functioning of the endocannabinoid system, describe the pathophysiology of Alzheimer's and, finally, relate the use of cannabinoids with the treatment of this disease.

**Keywords:** Cannabinoids; Endocannabinoid System; Alzheimer.

---

<sup>1</sup> Acadêmica de Biomedicina do UniCEUB.

<sup>2</sup> Professor do UniCEUB.

## 1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis*, popularmente conhecida como maconha, é um gênero de plantas medicinais mais antigas do mundo, seu cultivo e uso tem entre 5.000 e 6.000 anos (ELSOHLY et al., 2017). O uso desta planta na China é relatado desde o período neolítico, onde era uma importante fonte para a fabricação de fibras, redes de pesca, cordas, papel e tecidos. Já o histórico de uso com fins terapêuticos remete à 2.737 a.C, quando foi incluída na farmacopeia do imperador chinês Shen-Nong, devido ao benefício que apresentava em cólicas, dores reumáticas, convulsões, espasmos, depressão e etc (MESA; BELLO, 2015).

Os efeitos da *Cannabis* começaram a ser mais estudados a partir da identificação de seus compostos químicos, que ficaram conhecidos como canabinóides, devido ao fato de se ligarem em receptores do sistema endocanabinóide, presentes no sistema nervoso central (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017). Esta planta possui cerca de 400 compostos, incluindo em média 60 canabinóides, sendo que os principais são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (CUREÑO et al., 2020).

O CBD têm apresentado diversas evidências terapêuticas no tratamento de insônia, ansiedade, epilepsias, inflamações, danos cerebrais e etc. Já o THC está em estudo para o tratamento de epilepsias, espasmos, insônia, dor, glaucoma, asma, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, câncer neuronais e de bexiga; e já possui efeitos consagrados como antiemético, estimulante do apetite, analgésico e contra os sintomas de esclerose múltipla (CURY; SILVA; NASCIMENTO, 2020).

As patologias neurodegenerativas até o momento não tem cura, portanto as terapêuticas atuais são focadas no tratamento dos sintomas e tentam atrasar a progressão das doenças. Estudos demonstram que a sinalização endocanabinóide se encontra alterada em várias destas doenças, por isso acredita-se que a modulação do sistema endocanabinóide pode ser uma alternativa útil no tratamento da neurodegeneração (SILVA, 2017).

A doença de Alzheimer, causa mais comum de demência na população senil, apresenta um perfil neurodegenerativo estimulado pelo acúmulo de placas  $\beta$ -amiloides e a presença intracelular da proteína Tau hiperfosforilada em algumas áreas do cérebro. É caracterizada por neuroinflamação, estresse oxidativo, gliose reativa e baixos níveis de acetilcolina devido à morte de neurônios colinérgicos (SILVA, 2017).

Diversos estudos têm mostrado que os canabinóides proporcionam neuroproteção, através da diminuição dos efeitos relacionados ao acúmulo de placas amiloides, tanto indiretamente (reduzindo a neuroinflamação, estresse oxidativo e morte celular), quanto diretamente (atuando

sobre o processamento e remoção dos peptídeos  $\beta$ -amiloides). Também já foi demonstrado que o THC e seus análogos, atuam como inibidores da acetilcolinesterase, que visa aumentar a disponibilidade de acetilcolina, proporcionando o mesmo efeito dos medicamentos atualmente utilizados (REQUES, 2017).

Desta forma, o presente trabalho tem por objetivo ressaltar as propriedades medicinais da *Cannabis*, esclarecer o funcionamento do sistema endocanabinóide, descrever a fisiopatologia da doença de Alzheimer, e por fim, relacionar o uso dos canabinóides com o tratamento desta doença.

## 2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa sobre as propriedades medicinais da *Cannabis* com enfoque no tratamento da Doença de Alzheimer. Para a busca de artigos foram utilizadas as bases bibliográficas PubMed, Scielo e Google Acadêmico, e foram selecionados artigos publicados nos anos de 2015 a 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol. As palavras-chave utilizadas na busca foram: *cannabis*, canabinoides, sistema endocanabinoide, thc, cbd e Alzheimer.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Características da *Cannabis*

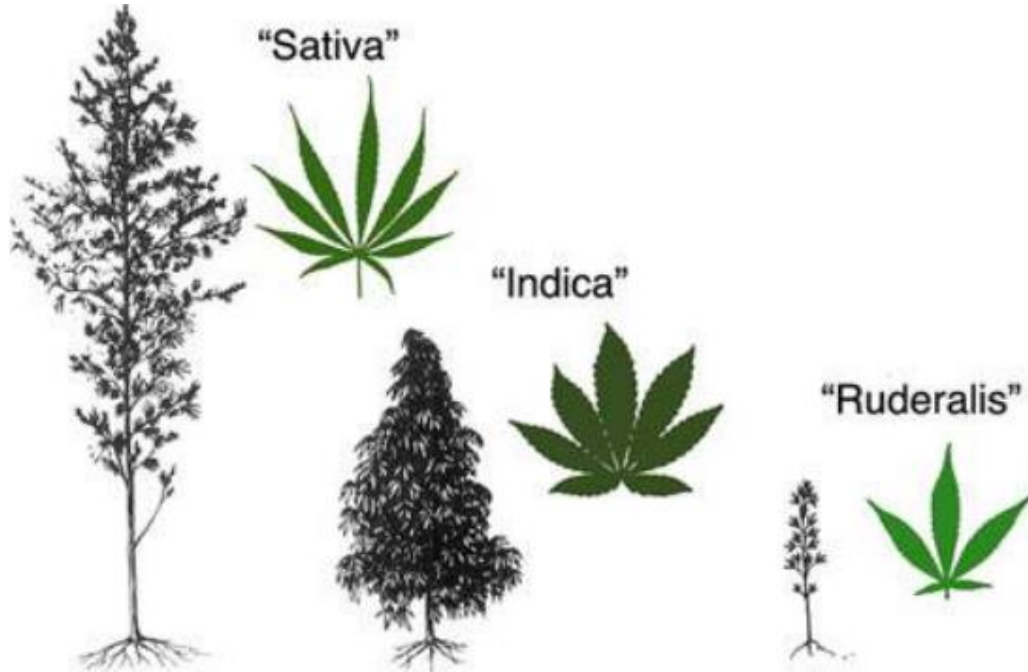
Segundo sua classificação taxonômica, *Cannabis* é um gênero pertencente à família *Cannabaceae*, que está inserida no reino *Plantae*. É uma planta herbácea e dióica (possui sexos masculino e feminino separadamente), crescem principalmente em regiões tropicais e subtropicais, porém são resistentes à mudanças de temperatura e sua altura pode variar de 1,6 a 6 metros. É popularmente conhecida como cânhamo, maconha, marijuana, ganja, etc (CUREÑO et al., 2020).

O número de espécies no gênero *Cannabis* têm sido objeto de um longo debate, porém taxonomistas dividiram este gênero em três principais espécies: *Cannabis sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis* (Figura 1). Contudo, a espécie *ruderalis* raramente é cultivada, pois possui um crescimento fraco, escasso e possui um baixo teor de canabinóides quando comparada com as outras espécies. Portanto, economicamente, as espécies *sativa* e *indica* são consideradas mais importantes (ELSOHLY et al., 2017).

A quantidade e concentração dos compostos químicos variam de acordo com o genótipo da planta, clima, tipos de solo, modo de cultivo e preparação, luz natural ou artificial. A

produção de canabinóides ocorre nos tricomas, que são glândulas epidérmicas com função protetora presentes nas flores (Figura 2) (CUREÑO et al., 2020).

**Figura 1:** Diferenças morfológicas entre as espécies de *Cannabis*.



Fonte: MCPARTLAND, 2018.

**Figura 2:** Flor de *Cannabis* com visualização ampliada dos tricomas.



Fonte: CULTIVA, 2020.

### 3.2 Histórico

É uma das plantas medicinais mais antigas do mundo, seu cultivo e uso tem entre 5.000 e 6.000 anos, o que torna difícil identificar a origem desta espécie. O cultivo de *Cannabis* para a produção de fibra têxtil se originou no Egito e oeste da Ásia e foi introduzido posteriormente na Europa entre 1.000 e 2.000 a.C, para a América do Sul em 1545 e mais de 60 anos depois na América do Norte (ELSOHLY et al., 2017).

O uso dela na China é relatado desde o período neolítico, há cerca de 6.000 anos, onde era uma importante fonte para a fabricação de fibras, redes de pesca, cordas, papel e tecidos. Sua semente era utilizada para consumo alimentar e seu óleo para fritar alimentos (HALL, 2019). Já o histórico do uso da *Cannabis* com fins terapêuticos remete à 2.737 a.C, quando foi incluída na farmacopeia chinesa do imperador Shen-Nong, devido ao benefício que mostrava em cólicas, dores reumáticas, convulsões, espasmos, vômitos, depressão e ansiedade (MESA; BELLO, 2015).

Também há referências ao uso da *Cannabis* na antiga Pérsia e nas sociedades árabes medievais como sedativo ou analgésico. No entanto, seu uso na Europa para fins medicinais ocorreu somente durante o século XVIII, a primeira ampla descrição acerca das propriedades terapêuticas foi registrada em 1830 pelo farmacêutico e botânico alemão Friedrich Ludwig Nees von Esenbeck (SILVA, 2017).

Embora as propriedades psicoativas da planta fossem conhecidas, somente em meados do século XIX os efeitos comportamentais foram estudados e, razoavelmente descritos. Estes estudos foram seguidos pelas primeiras tentativas de isolamento dos constituintes ativos da planta, o primeiro composto canabinóide isolado foi o canabinol (CBN), seguido do canabidiol (CBD) em 1930 e apenas em 1964 que o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) foi isolado e sua estrutura elucidada (FONSECA et al., 2019).

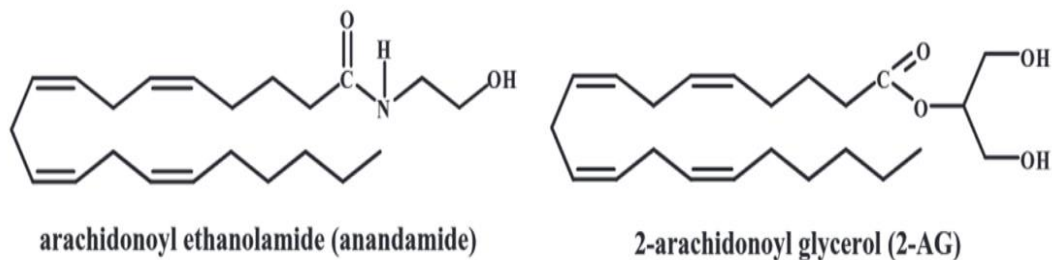
### 3.3 Canabinóides

Os efeitos do cânhamo começaram a ganhar forma a partir da identificação da estrutura química dos compostos presentes na planta. As moléculas foram chamadas de canabinóides, devido ao fato de se ligarem aos receptores canabinóides presentes no sistema nervoso central (SNC). Os canabinóides de origem natural vegetal são conhecidos como “fitocannabinóides” e os de origem natural não vegetal são os “endocannabinóides”, pois são produzidos endogenamente através de estímulos fisiológicos (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017).

O primeiro canabinóide endógeno foi isolado em 1992 do cérebro de suínos e recebeu o nome de N-aracondil-etanolamida ou anandamida (AEA). E em 1995 o segundo endocannabinóide foi isolado do intestino de cães e foi denominado 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Figura 3). A partir dos anos 2000 foram identificados outros endocannabinóides que permitiram uma melhor compreensão acerca do sistema endocannabinóide, embora sejam menos relevantes que a AEA e o 2-AG (HALL, 2019).

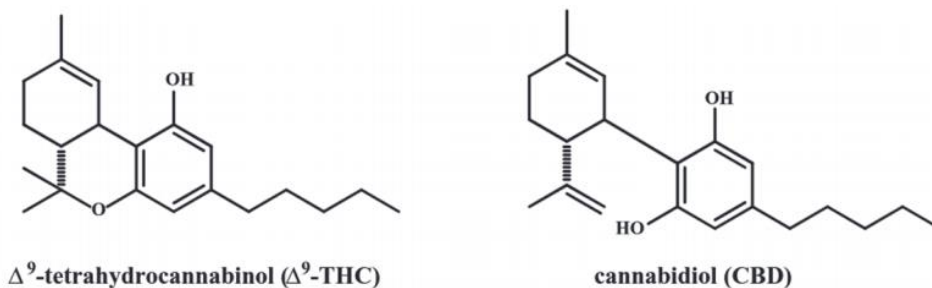
A composição química da *C. sativa* é complexa pois possui em média 400 compostos, incluindo cerca de 60 canabinóides, sendo que os principais são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), que é responsável pelos efeitos psicoativos, e o canabidiol (CBD) (Figura 4). O THC foi isolado por Gaoni e Mechoulam em 1964, e atua como agonista parcial nos receptores canabinóides 1 e 2, causando uma série de reações que resultam na abertura de canais de potássio e fechamento dos canais de cálcio, ocasionando uma diminuição na liberação de neurotransmissores (CUREÑO et al., 2020).

**Figura 3:** Estrutura química dos endocanabinóides.



Fonte: LUNA, 2019.

**Figura 4:** Estrutura química dos fitocanabinóides



Fonte: LUNA, 2019.

As altas expectativas com relação ao uso do CBD como opção terapêutica se deve à ausência de efeitos psicoativos, segurança, boa tolerabilidade mesmo em altas dosagens, ensaios clínicos com resultados positivos e amplo espectro de ações farmacológicas. O CBD isolado não causa os efeitos euforizantes do THC e equilibra alguns efeitos adversos que o THC isolado desenvolve, dessa forma, os métodos farmacológicos modernos têm utilizado uma combinação de THC e CBD em variadas proporções (CEBULSKI; MARTINS, 2016).

O canabidiol têm apresentado evidências terapêuticas em epilepsia, inclusive as refratárias, insônia, ansiedade, inflamações, distúrbios do humor, psicoses, danos cerebrais, dores crônicas etc. Já o THC está em estudo para epilepsias, insônia, vômitos, espasmos, dor, glaucoma, asma,

síndrome de Tourette, inapetência, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, câncer neuronais e de bexiga, e possui efeitos já consagrados como antiemético, estimulante do apetite, analgésico e contra os sintomas de esclerose múltipla (CURY; SILVA; NASCIMENTO, 2020).

É interessante evidenciar que nos estados norte-americanos, em que o uso medicinal da *Cannabis* e até mesmo recreativo foi legalizado, houve uma considerável redução da prescrição de opioides, cujo o vício é considerado um problema de saúde pública. No Brasil, em 2015 a ANVISA retirou o CBD da lista de substâncias proibidas e o inseriu na lista de substâncias controladas, desta forma o CBD atualmente consta na lista C1 da Portaria nº 344, que corresponde a substâncias que exigem receita especial. Já os medicamentos derivados da *Cannabis sativa* com concentração de, no máximo, 30 mg/ml de THC e 30 mg/ml de CBD, foram incluídas na lista A3 (substâncias psicotrópicas), que requerem receita médica com notificação de receita “A”. Também autorizou a importação de extratos medicinais de cânhamo, através da RDC nº 17/2015, após o Conselho Federal de Medicina autorizar a prescrição compassiva de CBD para o tratamento de epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais (PENHA et al., 2019).

Em 2016, a ANVISA autorizou a importação, para uso médico pessoal, da planta e seus componentes incluindo o THC, através da RDC 66/2016. Após um ano foi registrado no Brasil o medicamento Mevatyl®, prescrito para o controle da espasticidade na esclerose múltipla, composto por um extrato hidroalcoólico de *Cannabis sativa* contendo 25 mg de CBD e 27 mg de THC (CARVALHO et al., 2020).

Em 2017, a ANVISA atualizou a lista das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) com a inclusão de 19 novas substâncias, incluindo a *Cannabis sativa*. Porém essa inclusão não altera as regras de importação, e também não é uma autorização ou reconhecimento como planta medicinal. O DCB é apenas uma lista de nomes oficiais para todas as substâncias que podem vir a ser de interesse da indústria farmacêutica no Brasil (OLIVEIRA; NOGUEIRA; REIS, 2020).

Contudo, a regulamentação do Mevatyl, não trouxe acessibilidade àqueles que necessitam deste medicamento, de acordo com a lista de preços de medicamentos emitida pela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) em 01/07/2019, o medicamento custa em média R\$3.000,00, pouco mais de 3 salários mínimos no ano de 2019. Além disso, para que o paciente possa realizar a importação, é necessário atender todas as exigências constantes na RDC de 2015 para que seja emitida uma autorização pela ANVISA (PENHA et al., 2019).



### 3.4 Sistema Endocanabinóide

Até os anos 80, acreditava-se que os efeitos da *Cannabis* não eram mediados por receptores, visto que os canabinóides possuem uma natureza altamente lipofílica, o que permitiria que essas moléculas atravessassem facilmente as membranas celulares sem a necessidade da interação com receptores. Porém, após a identificação e isolamento da molécula de THC, seguiram-se vários estudos centrados na atividade biológica desta molécula, o que levou à descoberta da presença de receptores específicos (PINTO; CIPRIANO, 2015).

Em 1988, após o aparecimento das técnicas utilizando radiomarcadores, foi possível realizar o mapeamento destes receptores por autorradiografia em cérebro de ratos. Foi identificado um receptor acoplado à proteína G (GPCR), que denominaram como receptor CB1 que são os mais abundantes no cérebro dos mamíferos. Logo após, um segundo GPCR canabinóide foi identificado e denominado como CB2, expresso principalmente em células imunitárias e hematopoiéticas (SANTOS, 2019).

O sistema endocanabinóide (SEC) é composto por neurotransmissores (endocanabinóides), suas enzimas de síntese e degradação, e seus receptores (CB1 e CB2). Entre as funções exercidas pelo SEC encontram-se a neuroproteção, regulação da atividade motora, modulação da nocicepção, neurogênese, plasticidade neuronal e controle de determinadas fases do processamento da memória, assim como a dor patológica e o envelhecimento cerebral. Também é um importante modulador de diversas funções metabólicas nos sistemas imunitário, gastrointestinal, cardiovascular e reprodutor (ROSALES, 2019).

Os receptores CB1 são encontrados principalmente no SNC: cerebelo, gânglios da base (estruturas relacionadas aos movimentos), neurônios piramidais do hipocampo (envolvidos na formação de novas memórias, emoções e aprendizagem), no giro denteado e córtex cerebral. A localização destes receptores se relaciona com algumas doenças que podem ser alvo terapêutico dos fitocanabinóides, por exemplo, a degeneração dos neurônios piramidais do hipocampo está relacionado com a síndrome de Alzheimer, enquanto que a degeneração dos gânglios da base está relacionada à síndrome de Parkinson. Também são encontrados, em menor quantidade, no tecido cardiovascular, trato gastrointestinal, fígado, sistema reprodutor, ossos, músculos e pele (OLIVEIRA; NOGUEIRA; REIS, 2020).

Já os receptores CB2 se expressam principalmente em células do sistema imunitário e hematopoiético como os linfócitos, macrófagos, células NK, mastócitos, baço, amígdalas, medula óssea e timo. E atuam inibindo a liberação de citocinas e estimulando a migração de

macrófagos e neutrófilos, contribuindo com a diminuição do processo inflamatório e modulação da dor neuropática. Estes receptores também são encontrados no pâncreas, fígado, no tecido pulmonar, tecido uterino, tecido ósseo (osteoblastos, osteoclastos e osteócitos) e nas células da micróglia, presentes no SNC (LOPES, 2019).

O sistema endocanabinóide é bastante peculiar quando comparado com outros sistemas de neurotransmissão, a primeira peculiaridade é que a informação é transmitida de maneira retrógrada, isto explica o porquê de o SEC ser um sistema essencial na regulação da homeostase e equilíbrio do sistema nervoso. Por exemplo, quando ocorre uma situação de estresse onde há um excesso de atividade neuronal, a comunicação retrógrada atua na diminuição da quantidade de neurotransmissores liberados e assim neutralizando essa alteração (ORÓ, 2017).

A segunda peculiaridade é que, ao contrário dos outros neurotransmissores que se encontram localizados em vesículas no interior das células, os endocanabinóides (AEA e 2-AG) são sintetizados de acordo com a demanda a partir de fosfolídeos da membrana do neurônio pós sináptico (CURY; SILVA; NASCIMENTO, 2020).

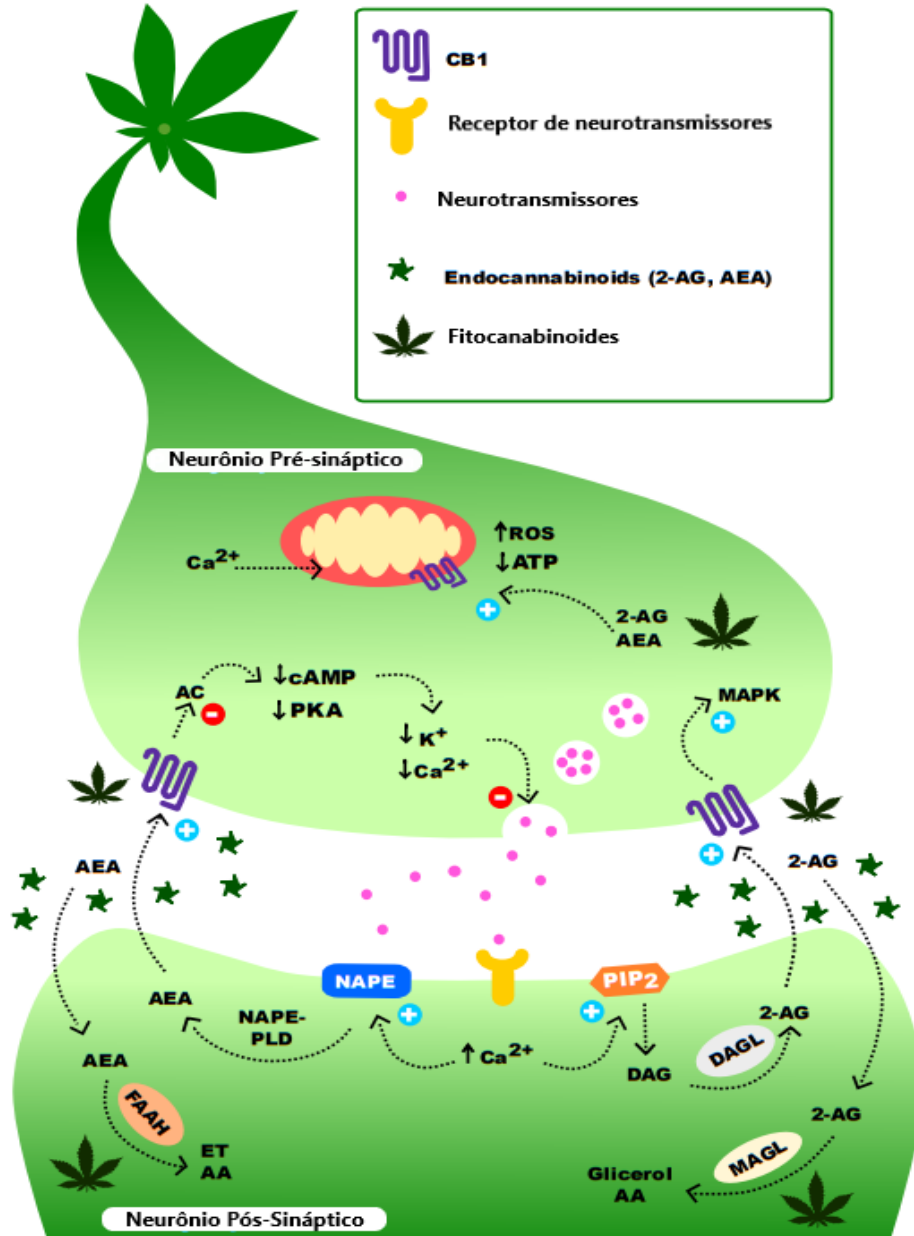
O AEA é sintetizado através de duas enzimas intracelulares, a N-acetiltransferase (NAT) que realiza a transferência do ácido araquidônico para uma molécula de fosfatidiletanolamina para formar o precursor, e a N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD), que catalisa a liberação do AEA na fenda sináptica; já o 2-AG é sintetizado através de uma lipase, a diacilglicerol (DAGL). Após a síntese, os endocanabinóides se ligam ao transportador de membrana e são liberados na fenda sináptica para se ligarem aos seus receptores (POÇAS, 2017).

Ambos os receptores pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G de caráter inibitório. A ativação dos receptores CB1 atuam inibindo a enzima Adenil ciclase (AC) e dessa forma, diminuindo a formação de AMP cíclico (AMPC) e conseqüentemente a atividade da proteína cinase A (PKA). A conseqüência destes eventos é a abertura de canais de potássio, causando uma hiperpolarização do terminal pré-sináptico e fechamento dos canais de cálcio, impedindo a liberação dos neurotransmissores armazenados, como visto na Figura 5 (SCHÖNHOFEN, 2018).

Os endocanabinóides que restaram sofrem recaptação neuronal e são degradados, o AEA é transformado em ácido araquidônico e etanolamina através da enzima FAAH (fatty acid amide hydrolase), e o 2-AG é hidrolisado em glicerol e ácido araquidônico através da enzima MGL (monoacyl glicerol lipase). Nas patologias neurodegenerativas, os endocanabinóides

atuam de forma inibitória sobre os receptores CB1, em neurônios glutamatérgicos com a finalidade de reduzir a excitotoxicidade, e também sobre os GABAminérgicos controlando a neurotransmissão de GABA, desfavorecendo o perfil pró-inflamatório (MIRANDA, 2016).

**Figura 5:** Sistema Endocanabinóide.



Fonte: SCHÖNHOFEN, 2018

Já os receptores CB2 não se expressam em grande quantidade no SNC, em situações normais, porém sua expressão aumenta nas células microgлияis e astrócitos em condições neuroinflamatórias. Primeiramente, a ativação de CB2 também é de forma inibitória e produz efeitos anti-inflamatórios através da diminuição na liberação de citocinas, porém logo após a resposta se torna pró-inflamatória através do recrutamento de células do sistema imune que atravessam a barreira hematoencefálica (BHE). Os canabinóides atuam sobre os neurônios e

células da glia, inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e óxido nítrico e aumentando a liberação de moléculas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e IL-1ra (SURKIN, 2019).

A função dos receptores CB2 no sistema imunológico variam de acordo com o tipo de célula: nas células mielóides, macrófagos e células dendríticas (resposta imune inata) regula a migração celular, apresentação antigênica, fagocitose e produção de mediadores inflamatórios; regula atividade citolítica das células natural killer; e em mastócitos regula a produção de histamina durante processos alérgicos. Já na imunidade adquirida, regula a quantidade de linfócitos T, assim como a diferenciação em Th1, Th2 e Th17; e em linfócitos B controlam a produção de imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) e as mudanças de isótipo (RODRÍGUEZ, 2018).

### **3.5 Doença de Alzheimer**

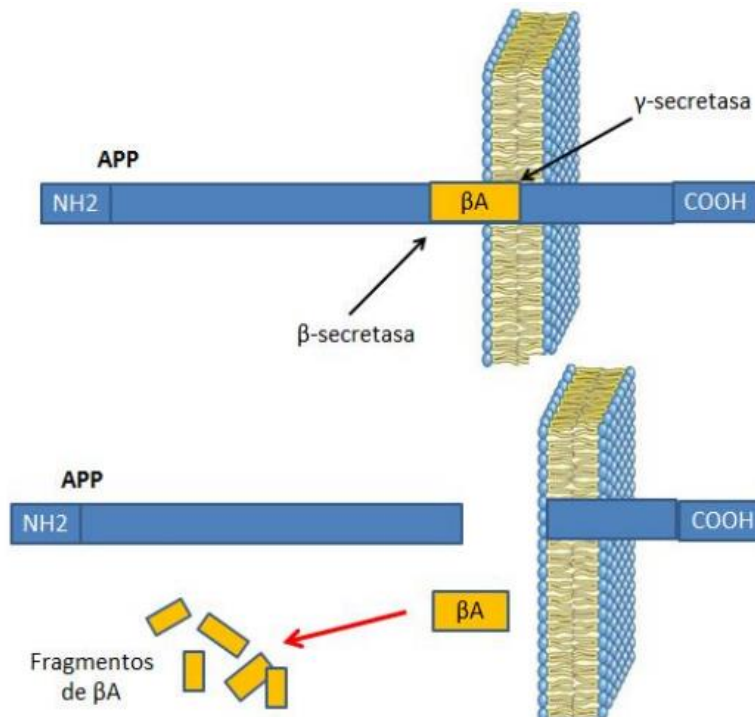
#### **3.5.1 Etiologia**

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência na população senil. Se trata de uma desordem neurodegenerativa, geneticamente complexa e que avança de maneira lenta e progressiva e é infelizmente irreversível. É caracterizada pela degeneração progressiva do hipocampo, córtex cerebral e algumas estruturas subcorticais, desencadeando a deterioração funcional do cérebro (REQUES, 2017).

A grande maioria das formas de DA são esporádicas (idiopáticas) e aparecem após os 65 anos de idade, porém uma pequena proporção (menos de 3%) possui um componente hereditário, conhecida como Doença de Alzheimer familiar. A DA familiar também é conhecida como a forma genética, pois resulta de mutações no gene da proteína precursora de amiloide (APP), localizado no cromossomo 21 ou em genes das presenilinas PS1 (cromossomo 14) e PS2 (cromossomo 1), como observado na Figura 7 (WATT; KARL, 2017).

APP é a molécula precursora, clivada em peptídeos  $\beta$ -amilóides (A $\beta$ ), enquanto que PS1 e PS2 codificam os complexos  $\gamma$ -secretase e  $\beta$ -secretase que são responsáveis por realizar a clivagem da APP (Figura 6). A clivagem de APP pode resultar em 2 formas: A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42, onde a A $\beta$ 42 é considerada a forma mais tóxica da proteína e com maior probabilidade de formar agregados (WATT; KARL, 2017).

**Figura 6:** Clivagem da proteína precursora de amiloide.

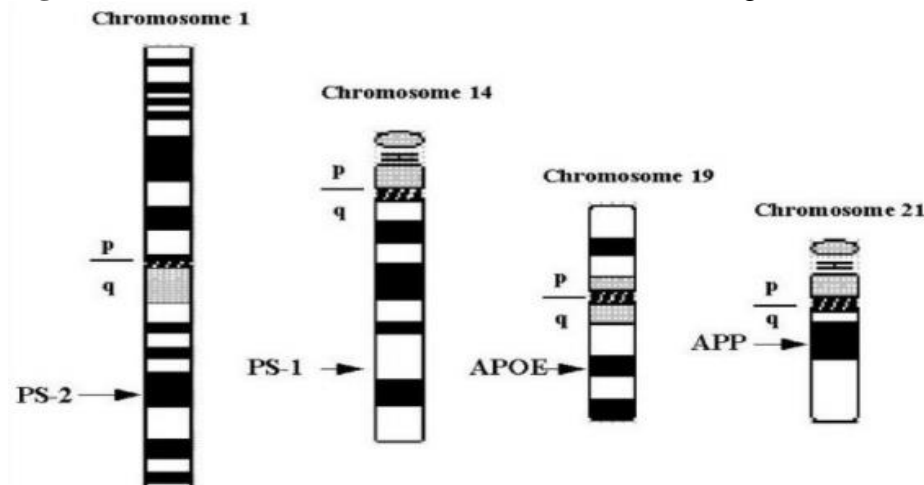


Fonte: CEBRIÁ, 2020.

A maioria dos casos esporádicos não apresentam uma maior expressão de APP, mas sim uma redução na quantidade de A $\beta$  no líquido cefalorraquidiano (LCR), o que sugere que a doença é causada não pela hiperprodução de A $\beta$ , mas sim pela diminuição da excreção o que faz com que os peptídeos  $\beta$ -amilóides ao invés de serem excretados, sejam absorvidos pelas placas amiloides, e acredita-se que esta forma está ligada à mutações no gene APOE4, localizado no cromossomo 19, conforme visto na Figura 7 (ALONSO, 2019).

O gene APOE4 codifica uma apolipoproteína, que é produzida principalmente no fígado e então é exportada para o plasma, onde atua na redistribuição de colesterol e triglicerídeos em diferentes tecidos. O segundo maior local de produção é no encéfalo, a partir de neurônios e astrócitos com a finalidade de conter a neurodegeneração. Ainda não estão claros os mecanismos do APOE4 na DA, porém estudos sugerem que este gene pode possuir um papel dependente de A $\beta$ , aumentando sua produção ou prejudicando sua remoção (KOLARIK, 2017).

**Figura 7:** Cromossomos onde se encontram os diferentes genes relacionados com o Alzheimer.



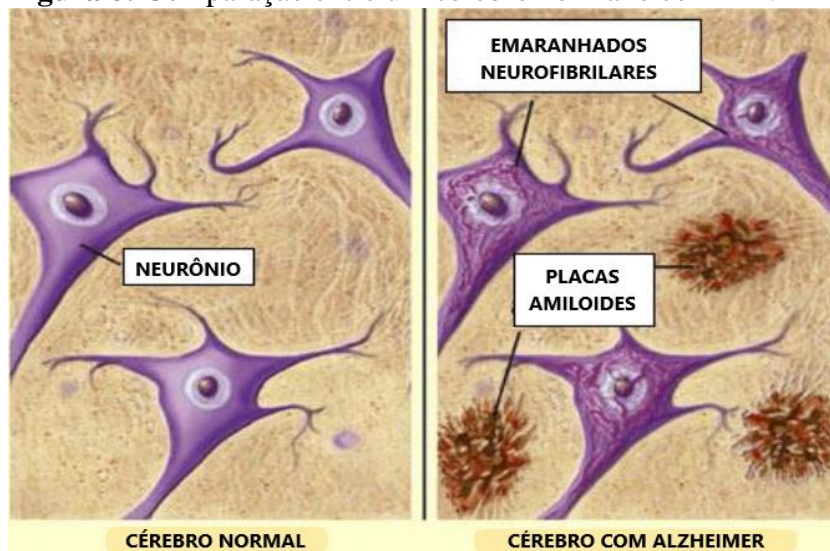
Fonte: ALONSO, 2019.

### 3.5.2 Sinais e Sintomas

A doença é caracterizada pelos “4 As”: amnésia, afasia (perda da fala), agnosia (perda das funções cognitivas) e apraxia (incapacidade de executar movimentos coordenados). Além disso também pode ser acompanhada de sintomas neuropsiquiátricos como apatia, depressão, psicose e agressividade (GÓMEZ, 2016).

As principais características da doença são o depósito extracelular de placas  $\beta$ -amilóides no cérebro, a presença de emaranhados neurofibrilares intracelulares, composto por várias isoformas da proteína Tau hiperfosforilada (Figura 8), e um déficit do neurotransmissor acetilcolina (ACh), devido à morte de neurônios colinérgicos em áreas cerebrais relacionadas com a memória e o desenvolvimento cognitivo como o hipocampo, lóbulo temporal e algumas áreas corticais frontais (REQUES, 2017).

**Figura 8:** Comparação entre um cérebro normal e com DA.



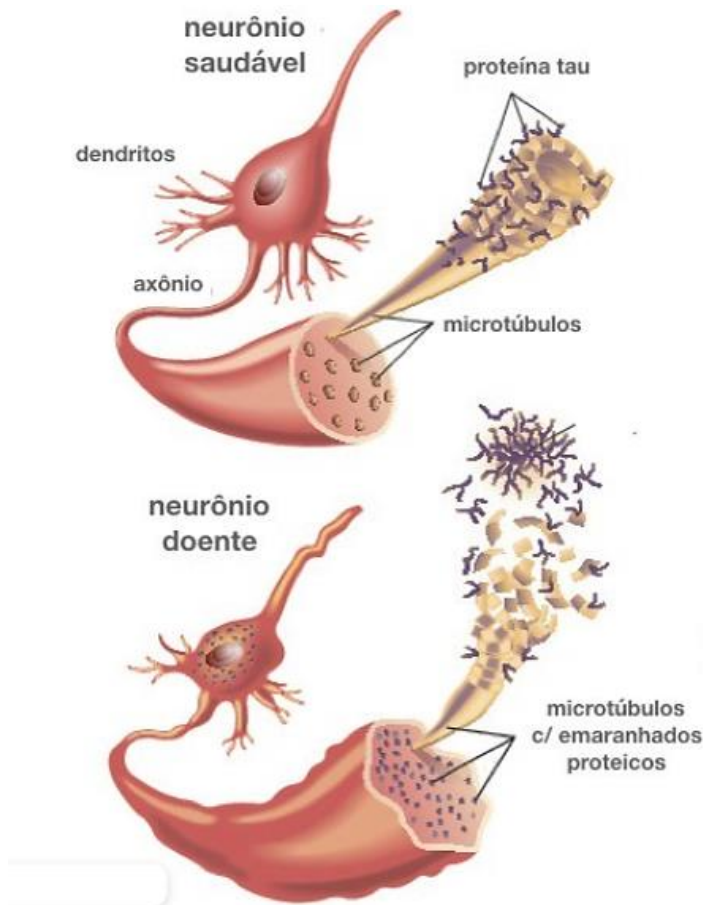
Fonte: ALONSO, 2019.

### 3.5.3 *Fisiopatologia*

Embora a DA familiar e esporádica tenham etiologias distintas, a progressão da doença parece ser a mesma. Ambas exibem uma cascata neurodegenerativa estimulada pelo acúmulo de placas  $\beta$ -amilóides e proteína Tau hiperfosforilada. A Tau é uma proteína associada a microtúbulos (MAP) que interage com as tubulinas  $\alpha$  e  $\beta$  para formar e estabilizar os microtúbulos que formam o citoesqueleto neuronal, e seu estado de fosforilação é importante para estabilizar os polímeros da tubulina. Além disso, esta proteína também atua no transporte de organelas que podem ser: mitocôndrias, lisossomos ou vesículas sinápticas contendo neurotransmissores, e também participa da plasticidade neuronal. Seu grau de fosforilação depende do equilíbrio entre a fosforilação por proteínas quinases e a desfosforilação por proteínas fosfatases (CEBRIÁ, 2020).

A hiperfosforilação da Tau promove a perda da união dos microtúbulos, com consequente desorganização dos mesmos e formação de agregados filamentosos (Figura 9). Ela também é capaz de interagir e sequestrar outras moléculas de Tau e outras proteínas associadas a microtúbulos como as MAP-1 e MAP-2, impedindo sua função e resultando em morte celular. Entre as quinases responsáveis por sua fosforilação, a GSK-3, CDK-5 e as MAPKs são as que mais se encontram em elevadas concentrações no cérebro de pacientes com DA (BERMEJO, 2015).

**Figura 9:** Diferença entre a proteína Tau normal e hiperfosforilada.



Fonte: DRA. SUZANA, 2018.

A cascata neurodegenerativa induz a neuroinflamação e o estresse oxidativo, o que proporciona um ambiente neurotóxico que potencializa a neurodegeneração. Também é caracterizada pela ativação contínua da micróglia nas áreas que contém as placas, gerando um ambiente mais propício à inflamação e estresse oxidativo, pois as células da micróglia induzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias: IL-1 $\beta$ , IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) (SILVA, 2017).

Existe uma maior correlação entre o grau de demência com a disfunção sináptica do que com o acúmulo de peptídeos A $\beta$ , porém os A $\beta$  induzem a liberação excessiva de neurotransmissores excitatórios como o glutamato, o que pode provocar uma ativação excessiva dos receptores NMDA, aumentando o cálcio intracelular. Esse aumento de cálcio provoca a ativação da Óxido Nítrico Sintetase neuronal (nNOS) favorecendo a síntese de óxido nítrico (NO) e o estresse oxidativo, que está associado ao dano mitocondrial (REQUES, 2017).

O NO é um radical livre formado em condições neuroinflamatórias e neurodegenerativas, e atua acelerando a nitração de proteínas e aumentando a hiperfosforilação da Tau. Já a IL-1 $\beta$  é uma citocina responsável pela neurodegeneração e pela síntese e processamento de APP. IL-



$1\beta$  e NO são algumas das substâncias ativas que são secretadas pela micróglia hiperestimulada, portanto foram reconhecidas como potenciais moduladores do dano neuronal (BARBOSA et al., 2020).

O cérebro dos pacientes com DA se caracteriza pela presença de uma gliose reativa, evento este, que ocorre no SNC em consequência a qualquer dano tecidual e pode ser descrito como um crescimento anormal (hiperplasia e/ou hipertrofia) de astrócitos, micróglia e oligodendrócitos, com a finalidade de eliminar os agregados de proteínas e, conseqüentemente ocorre um processo de síntese excessiva de fatores pró-inflamatórios. A hipótese apoia que a deposição de  $A\beta$  gera uma inflamação crônica, que ativa astrócitos e micróglia e aumenta a síntese de APP, entrando em um ciclo vicioso (ALONSO, 2019).

Um estudo recente descreveu que as 3 principais funções da micróglia são o constante sensoriamento de mudança ambiental, limpeza (fagocitose) para manter a função neuronal regular e função neuroprotetora. No cérebro saudável a micróglia mantém a homeostase, onde lesões ou estímulos relacionados induzem a secreção de citocinas pró-inflamatórias, porém a ativação persistente relacionada à uma neuroinflamação leva à neurodegeneração (COORAY; GUPTA; SUPHIOGLU, 2020).

Durante muito tempo, o sistema neurotransmissor de acetilcolina (ACh) foi alvo de estudos relacionados à DA, visto que os pacientes apresentavam baixos níveis de ACh no cérebro, e esses baixos níveis estão associados a danos cognitivos. A ACh é um dos neurotransmissores mais importantes, pois pode se ligar em receptores nicotínicos e muscarínicos provocando resposta estimulatória ou inibitória, respectivamente (MARIA; PEREIRA; JUNIOR, 2019).

Foi observado que o receptor  $\gamma$  ativado por proliferador de peroxissomos (PPAR $\gamma$ ), regula a expressão de diversos genes, inclusive alguns genes associados à DA como o APOE. O PPAR $\gamma$  pode tanto inibir quanto ativar a transcrição de seus ligantes, e exerce efeitos diretos e indiretos no metabolismo da proteína APP (CÂMARA, 2019)

#### **3.5.4 Tratamento**

Atualmente as principais drogas utilizadas para o tratamento de Alzheimer são os inibidores de colinesterases (I-ChE), cujo uso se baseia no déficit colinérgico que ocorre na doença, visando aumentar a disponibilidade sináptica de acetilcolina através da inibição das suas principais enzimas catalíticas: acetil e butirilcolinesterase. Esses medicamentos tem como resultado concentrações mais altas de acetilcolina, que visa estabilizar a comunicação entre os neurônios, o que pode melhorar ou estabilizar os sintomas da demência (BARBOSA et al., 2020).

Diversos estudos evidenciam que os canabinóides conferem neuroproteção, através da diminuição dos efeitos relacionados ao acúmulo de placas  $\beta$ -amiloides de forma indireta (reduzindo a neuroinflamação, estresse oxidativo e apoptose) e também de maneira direta, atuando sobre o processamento do peptídeo. O estímulo dos receptores CB2 conduzem à eliminação dos agregados A $\beta$  por astrócitos e células da glia, com consequente redução dos danos causados por essas placas (REQUES, 2017).

Recentemente foi demonstrado que o THC e seus análogos, também atuam como inibidores competitivos da acetilcolinesterase (AChE), aumentando a disponibilidade sináptica de acetilcolina. E também estimula a expressão de neprilisina, uma protease capaz de degradar os peptídeos  $\beta$ -amiloides, com consequente redução na formação das placas (ALONSO, 2019). Os canabinóides também são capazes de se ligar aos receptores PPAR $\gamma$ , que ativam a transcrição do gene ApoE cerebral, principalmente nos astrócitos, aumentando assim a depuração cerebral de A $\beta$  (CEBRIÁ, 2020).

Segundo um estudo *in vivo* realizado por Watt e Karl (2017), camundongos foram injetados intrahipocampo com “human A $\beta$ 42” e depois tratados diariamente com injeções de CBD por 7 dias. O CBD foi capaz de reduzir a gliose reativa, através da inibição da expressão do mRNA da proteína ácida glial fibrilar (GFAP) e da própria proteína, o GFAP é o marcador mais conhecido de astrócitos ativados e acredita-se ser uma das características da gliose reativa. Além disso, o CBD também mostrou uma redução nos níveis de IL-1 $\beta$  e NO (óxido nítrico).

Estudos sugerem que os receptores CB2, expressos na micróglia regulam significativamente em situações neuroinflamatórias. A ligação dos canabinóides induz uma mudança de perfil da micróglia, assim ao invés de secretar fatores pró-inflamatórios, elas passam a secretar fatores anti-inflamatórios. Isso apoia a ideia de potencial terapêutico, visando a neuroproteção para possível prevenção da neurodegeneração (COORAY; GUPTA; SUPHIOGLU, 2020).

Em estudos *in vivo* e *in vitro*, o CBD proporcionou uma redução na hiperfosforilação da proteína Tau, através da inibição dos genes que codificam quinases (GSK-3b, CMK e MAPK), enzimas responsáveis pela fosforilação da proteína Tau. Além disso, os peptídeos A $\beta$  podem gradualmente se acumular nas mitocôndrias e, conseqüentemente causar redução tanto da atividade respiratória quanto à taxa de consumo de oxigênio, levando a uma geração de radicais livres. O CBD também foi capaz de neutralizar as alterações mitocondriais, através da redução na produção de radicais livres (CASSANO et al., 2020).

Outros estudos indicaram que o CBD também exerce um efeito neuroprotetor no SNC, ao inibir a apoptose. Os A $\beta$  estimulam os receptores adrenérgicos a ativarem as caspases 8 e 10,

que são enzimas responsáveis por induzir o processo de apoptose (morte celular), o CBD inibe a apoptose através da regulação da pró-caspase 3 e da inibição de outras proteínas relacionadas com a via de apoptose neuronal (LI et al., 2020).

Em outro estudo *in vivo*, foram utilizados ratos transgênicos que desenvolveram perda sináptica, devido à produção e acúmulo de peptídeos A $\beta$ . Esses animais foram tratados com 20mg/kg de CBD durante 8 semanas e depois submetidos à análise comportamental. Os resultados apresentaram reversão do déficit social e de reconhecimento de objetos. Em outro estudo de ratos transgênicos com DA, foi administrado doses diárias de 0,75mg/kg de THC, ou 0,75 mg/kg de CBD, ou uma combinação de 0,75 mg/kg de ambos. Então estes animais passaram por análises comportamentais e foram realizados testes de ELISA, imunohistoquímica, imunofluorescência e eletroforese de proteínas. Nos resultados foi possível observar que, a combinação de THC + CBD apresentou uma melhor eficácia, do que as substâncias isoladas, tanto na redução da resposta inflamatória, quanto na modificação da composição das placas amiloides (FILHO et al., 2019).

No ano de 2017, a ANVISA autorizou a prescrição de óleo de cânhamo para tratar pacientes com a Doença de Alzheimer. Porém, os pacientes precisam de receita médica especial para requisitar a autorização da ANVISA, para que desta forma, possam realizar a importação do medicamento. A Justiça Brasileira também já concedeu habeas corpus, para que alguns pacientes possam plantar a *Cannabis* em sua própria residência, tendo em vista que o processo de importação possui um custo elevado. Além disso, duas associações brasileiras já conseguiram uma autorização para cultivar a *Cannabis* e produzir medicamentos, a Abrace Esperança da Paraíba e a Apepi do Rio de Janeiro (BBC, 2020).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conclui-se que os canabinóides, bem como o sistema endocanabinóide, possui um papel fundamental no tratamento da doença de Alzheimer, principalmente tendo em vista que os medicamentos atualmente utilizados operam apenas, aumentando a disponibilidade sináptica de acetilcolina com o objetivo de estabilizar os sintomas. Porém o THC também é capaz de inibir a acetilcolinesterase, proporcionando o mesmo efeito das drogas já utilizadas.

A grande vantagem de se utilizar da terapia com canabinóides, é que eles também possuem a capacidade de atuar diretamente nas causas da doença e em suas consequências. Atuam tanto no processamento quanto remoção dos peptídeos  $\beta$ -amiloides, proporcionam a inibição das principais enzimas responsáveis pela hiperfosforilação da proteína Tau e também atuam

reduzindo o processo de neuroinflamação, gliose reativa e estresse oxidativo. Desta forma, os canabinóides apresentam um excelente potencial terapêutico para estabilizar os sintomas da doença e prevenir a evolução da neurodegeneração.

Dessarte, faz-se imprescindível a participação do Estado, no apoio e financiamento das pesquisas e também facilitando o processo de regulamentação dos medicamentos. O governo necessita criar meios de fiscalizar e controlar o plantio, distribuição e consumo da planta. Principalmente tendo em vista que, atualmente, o Brasil enfrenta dificuldade em controlar a venda e o consumo de drogas, e com a possibilidade de possuir medicamentos à base de *Cannabis*, esse controle seria mais eficiente.

## REFÊRENCIAS

- ALONSO, M.H. **Cannabinoides y la enfermedad de Alzheimer**. 2019. 31 f. Monografia (Graduação) da Universidad de La Laguna, Espanha, 2019. Disponível em: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/14724/Cannabinoides%20y%20la%20enfermedad%20de%20Alzheimer.pdf?sequence=1>. Acesso em: 20 out. 2020.
- BARBOSA, M.G.A. et al. O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer: revisão de literatura. **Human and Social Sciences**. v. 9, n. 8, jul. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6073>.
- BBC NEWS. A **'legalização silenciosa' da maconha medicinal no Brasil**. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-53589585>. Acesso em: 30 nov. 2020.
- CÂMARA, A.B. Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas a doença, suas funções e áreas de expressão. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v. 68, n. 3, p. 161 – 176, ago. 2019. Doi: 10.1590/0047-2085000000242.
- CARVALHO, V.M et al. Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de Cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**. v. 43, n. 1. p. 90 – 97, São Paulo, jan. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170457>.
- CASSANO, T. et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in Pharmacology**. v. 11, n. 124, mar. 2020. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00124>.
- CEBULSKI, F. S.; MARTINS, C.A.F. Uso da Cannabis sativa no Tratamento de Doenças Neoplásicas: Uma Visão Biomédica. **Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, v. 7, n. 16, dez. 2016. Disponível em: <https://interin.utp.br/index.php/GR1/article/view/1583>. Acesso em: 05 ago. 2020.
- CEBRIÁ, J.E.M. **Efecto de la activación del receptor PPAR $\gamma$ /RxR como posible tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer: Papel de la genisteína**. 2020. 462 f. Tese (Doutorado) da Universidad de València, València, 2020. Disponível em: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76274>. Acesso em: 29 nov. 2020.

- 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**. v. 57, p. 4878 – 4890, ago. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>.
- CULTIVA GROWSHOP. **Como saber se a Cannabis está pronta para a colheita**. Santa Catarina, 2020. Disponível em: <https://cultivagrowshop.com.br/blog/como-saber-se-a-cannabis-esta-pronta-para-a-colheita/>. Acesso em 30 nov. 2020.
- CUREÑO, H.J.B. et al. Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: A Review. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 63, p. 1 – 14, ago. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-2020190222>.
- CURY, R.M.; SILVA, E.G.; NASCIMENTO, F.P. O Sistema Endocanabinoide e o potencial terapêutico da Cannabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Iniciação Científica**. v. 7, n. 2, p. 148 – 170, 2020. Disponível em: <https://periodicos.itp.ifsp.edu.br/index.php/IC/article/view/1733>. Acesso em: 12 set. 2020.
- DRA. SUZANA VIEIRA. **Diabetes e demências**. São Paulo, 2018. Disponível em: <https://drasuzanavieira.med.br/2018/11/04/diabetes-e-demencias/>. Acesso em: 02 dez. 2020.
- ELSOHLY, M.A.; et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. In: KINGHORN, A.; FALK, H.; GIBBONS, S.; KOBAYASHI, J. **Phytocannabinoids, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**. Springer International Publishing Switzerland, 2017. p. 1 – 36. Doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1).
- FILHO, M.F.A.C. et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**. v. 55, n. 2, p. 17 – 32, jun. 2019. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf>. Acesso em 02 nov. 2020.
- FONSECA, B.F; et al. Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, Portugal, v. 11, n. 1, p. 21 – 31, maio 2019. Doi: <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i1.210>.
- FORTUNA, N.S.; TIYO, R.; FREITAS, G. Cannabis sativa: UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA SAÚDE. **UNINGÁ Review**, v. 29, n. 3, p. 144 – 148, fev. 2017. Disponível em: <http://34.233.57.254/index.php/uningareviews/article/view/1980>. Acesso em: 12 set. 2020.
- GÓMEZ, D.C. **Cannabinoides frente a la toxicidade del β-amiloide en la enfermedad de Alzheimer**. 2016. 20 f. Monografia (Graduação) da Universidad Complutense, Madrid, 2016. Doi: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/DAVID%20CANO%20GOMEZ.pdf>.
- HALL, J.M.B.N. **O papel do sistema endocanabinoide no controlo da dor neuropática**. 2019. Monografia (Mestrado) da Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2019. Disponível em: <http://actafarmacaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/191>. Acesso em: 10 set. 2020.
- KOLARIK, M.L. **Polimorfismos genéticos do gene APOE e sua relevância na doença de Alzheimer**. 2017. 34f. Monografia (Graduação) do Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2017. Doi: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/11723>.

LI, H. et al. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 192, fev. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112163>.

LOPES, J.I.F. **Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis: aspectos farmacológicos e toxicológicos**. 2019. 83 f. Dissertação (Mestrado) da Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2019. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/8704>. Acesso em: 10 set. 2020.

LUNA, J.P. **Papel del sistema endocannabinoide en la diferenciación neuronal de células troncales embrionárias y en la reprogramación celular**. 2019. 215 f. Tese (Doutorado) da Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2019. Disponível em: <https://eprints.ucm.es/58469/>. Acesso em: 16 out. 2020.

MARIA, Y.Y.M.; PEREIRA, J.C.; JUNIOR, M.M. Sistema Nervoso e Endócrino: Uma integração que mantém a vida. **Revista InterSaúde**, v. 1, n. 1, 2019. Disponível em: [http://revista.fundacaojau.edu.br:8078/journal/index.php/revista\\_intersaude/article/view/108/63](http://revista.fundacaojau.edu.br:8078/journal/index.php/revista_intersaude/article/view/108/63). Acesso em: 02 nov. 2020.

MESA, A.F.C.; BELLO, S.M.L. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. **Revista de la Facultad de Medicina**, Colombia, v. 63, n. 3, p. 501 – 510, fev. 2015. Doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.47460>.

MIRANDA, E.R.D.S. **Análise dos efeitos terapêuticos da Cannabis sativa L., no tratamento da dor neuropática**. 2016. 42 f. Monografia (Graduação) da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2016. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/5016>. Acesso em: 06 set. 2020.

SURKIN, P.N. **Participación del sistema endocannabinoide hipotalâmico como modulador del eje hipotálamo hipofisario gonadal durante um desafio imunológico em ratas macho**. 2019. 133 f. Tese (Doutorado) da Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019. Disponível em: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/80304>. Acesso em: 15 set. 2020.

OLIVEIRA, A.C.D; NOGUEIRA, M; REIS, S.M.M. Estratégia de patenteamento de derivados de Cannabis sativa para obtenção da anuência prévia da ANVISA. **Revista Fitos**. v. 14, n. 1, p. 56 – 66, 2020. Doi: 10.32712/2446-4775.2020.855.

ORÓ, D.P.M. **Las sendas de la regulación del cannabis en España**. 1 ed. Barcelona: Bellaterra, 2017.

PENHA, E.M. et al. A regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**. v. 9, n. 1, p. 125 - 145, dez. 2019. Doi: [http://dx.doi.org/10.17063/bjfs9\(1\)y2019125](http://dx.doi.org/10.17063/bjfs9(1)y2019125)

POÇAS, C.S. **Canabinóides: Perspectivas no Tratamento da Doença de Parkinson**. 2017. 81 f. |Monografia (Mestrado) da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017. Doi: <http://hdl.handle.net/10316/83792>.

REQUES, A.H. **Inhibidores de la acetilcolinesterasa: potencial de los cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer**. 2017. 20 f. Monografia (Graduação) da Universidad Complutense. Madrid, 2017. Disponível em: <https://eprints.ucm.es/56411/>. Acesso em: 20 out. 2020.

- RODRÍGUEZ, C.G. Desde el Cannabis al Sistema Cannabinoide Endógeno: nuevas perspectivas en neuroinflamación. **Anales de la Real Academia de Doctores de España**. v. 3, n. 2, p. 379 -393, 2018. Disponível em: <http://publicacionesrade.es/index.php/arade/article/view/93>. Acesso em: 20 out. 2020.
- ROSALES, C.M.V. **El sistema endocanabinoide y su función en los animales**. 2019. 38 f. Monografia (Graduação) da Universidad Autónoma del estado de México, México, 2019. Disponível em: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/105119>. Acesso em: 22 out. 2020.
- SANTOS, J.R. **Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cannabis Medicinal – Interesse Farmacológico e Terapêutico”**. 2019. 59 f. Monografia (Mestrado) da Universidade de Coimbra, Portugal, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/88307>. Acesso em: 15 set. 2020.
- SILVA, M.L.L. **Cannabis: uso terapêutico em doenças neurodegenerativas**. 2017. Monografia (Mestrado) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/83740>. Acesso em: 22 out. 2020.
- SCHÖNHOFEN, P. **Avaliação de possível efeito adverso do Canabidiol e derivados sintéticos durante e após o desenvolvimento neuronal: envolvimento do sistema endocanabinoide**. 2018. 108 f. Tese (Doutorado) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/193639>. Acesso em: 23 out. 2020.
- PINTO, W.S.; CIPRIANO, V.T.F. Uso terapêutico de canabinoides: perspectivas e implicações no contexto forense. **Acta de Ciências e Saúde**. v.1, n. 4, p. 13 – 34, 2015. Disponível em: <https://www2.ls.edu.br/actacs/index.php/ACTA/article/view/92>. Acesso em: 17 set. 2020.
- WATT, G.; KARL, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer’s Disease. **Frontiers in Pharmacology**. v. 8, n. 20, p. 1 – 7, fev. 2017. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00020>. 23 out. 2020.