



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA**

Natan Silva Carneiro

**O USO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**ALTAMIRA
2023**

Natan Silva Carneiro

**O USO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Pará, Campus Altamira,
como requisito parcial para obtenção do título de
médico.

Orientador(a): Prof. Me. Ciro Francisco Moura de Assis Neto

**ALTAMIRA
2023**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA**

Natan Silva Carneiro

**O USO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Pará, Campus Altamira,
como requisito parcial para obtenção do título de
médico.

Examinador: Amanda Caroline Duarte Ferreira

Nota:

Data:

Examinador: Ana Carolina Alves

Nota:

Data

ALTAMIRA
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

C289u Carneiro, Natan Silva.
O uso de canabinoides no tratamento da Doença de
Alzheimer: uma revisão integrativa / Natan Silva Carneiro. —
2023.
31 f. : il.

Orientador(a): Prof. Me. Ciro Francisco Moura de Assis
Neto
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Pará, Campus Universitário de
Altamira, Faculdade de Medicina, Altamira, 2023.

1. Doença de Alzheimer. 2. Canabidiol. 3. Nabilona.
4. Dronabinol. 5. Tratamento. I. Título.

CDD 616.831

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a quem me deu alguns dos exemplos mais valiosos que já pude ter. Esta que foi em vida a pessoa mais feliz com quem tive a honra de compartilhar momentos e sorrisos. Em outubro de 2021, perdi quem talvez mais me admirasse e me enchesse de boas energias, quem me ensinou que todos merecem um gesto de carinho e educação.

Minha amada avó materna Clotildes, passou por provações que as lapidaram aos moldes de Jesus na cruz, nos presenteando com o milagre de sua vida e saúde. Mesmo após os 70 anos, viúva e sem muitas perspectivas, passou pelo árduo diagnóstico e tratamento de câncer.

Após várias sessões de radio e quimioterapia, cirurgia para retirada do reto e consequente uso de bolsa de colostomia, ensinou aos seus próximos que a fé e o amor têm simplesmente, juntos, a capacidade de curar a tudo e a todos.

Assim, não poderia dedicar a outra pessoa, senão a ela, que fez com que todo este meu caminho, que era tão sonhado por ela, fosse trilhado e realizado. Fazendo valer até mesmo momentos antes de sua partida, pedindo ligações para seu “doutorzinho” (quem vos escreve), em busca de uma solução às suas limitações, as quais horas depois lhe fariam partir.

Por fim, me reinvento todos os dias em direção às suas inconscientes lições, de cuidado, carinho, simplicidade, amor, dedicação, honestidade, humildade, otimismo, determinação, calma, resiliência, positividade e, acima de tudo, temor ao Senhor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela oportunidade e livre arbítrio de seguir os caminhos que tocam meu coração. Aos meus pais, que desde antes de minha chegada a este mundo já faziam o máximo para me fazerem alguém especial, oferecendo todo amor e cuidado, me permitindo assim chegar à essa etapa tão especial de minha vida.

À minha noiva, que se tornou parte dessa conquista tão linda, por segurar minha mão e me ajudar a seguir o caminho do sucesso. Me dando o apoio necessário em cada nova fase.

Aos meus professores, amigos e companheiros de faculdade. Estes que me proporcionam conhecimentos e ensinamentos todos os dias, dedicam seu tempo e sua energia para o bem do próximo, dentro ou fora do ambiente acadêmico.

Por fim, digo que este trabalho vale além do que qualquer palavra aqui escrita ou qualquer exemplo dado, pois a realização de um sonho será sempre o maior diploma na vida de alguém.

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, que cursa principalmente com perda gradual da memória e sintomas cognitivos-comportamentais, sendo o tipo mais comum de demência. Com o avanço da ciência, vários fármacos foram descobertos e são utilizados na tentativa de controle dos sintomas. Porém, alguns pacientes não respondem bem à essas medicações ou apresentam comportamentos e sintomas que fogem ao tratamento convencional, necessitando de substâncias mais efetivas e menos agressivas. Nesse contexto, o uso de canabinoides mostra-se eficaz, apresentando ganhos clínicos e sociais aos pacientes. Assim, este estudo se trata de uma revisão integrativa, que busca acessar os principais trabalhos científicos agrupando informações a fim de comprovar os benefícios do uso destas substâncias no tratamento da DA. Podemos concluir que o uso destas trouxeram melhoras na agitação, agressividade, recusa alimentar e dor, além de ganhos importantes nas memórias de curto e longo prazo, na função cognitiva, no comportamento e na qualidade de vida.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Alzheimer; canabidiol; nabilona; dronabinol; tratamento; terapêutica.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative pathology, which courses mainly with gradual memory loss and cognitive-behavioral symptoms, being the most common type of monitored. With the advancement of science, several drugs were discovered and used in an attempt to control symptoms. However, some patients do not respond well to these medications or have behaviors and symptoms that deviate from conventional treatment, requiring more effective and less aggressive substances. In this context, the use of cannabidiol is effective, presenting clinical and social gains for patients. Thus, this study is an integrative review, which seeks to access the main scientific works by grouping information in order to prove the benefits of using these in the treatment of AD. We can conclude that the use of these brought improvements in agitation, aggressiveness, food refusal and pain, in addition to important gains in short and long-term memory, cognitive function, behavior and quality of life.

Keywords: Alzheimer's disease; Alzheimer; cannabidiol; nabilone; dronabinol; treatment; therapy.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	JUSTIFICATIVA.....	2
3.	OBJETIVOS	3
3.1	Geral.....	3
3.2	Específicos	3
4.	REFERENCIAL TEÓRICO	4
4.1	Epidemiologia.....	4
4.2	Fisiopatologia.....	4
4.3	Diagnóstico.....	5
4.4	Tratamento convencional.....	5
4.5	Histórico da cannabis.....	6
4.6	Uso da cannabis na Doença de Alzheimer.....	7
4.7	Legalização e importação da cannabis ao Brasil.....	7
5.	METODOLOGIA DA PESQUISA	8
5.1	Tipo de estudo e aspectos éticos.....	8

5.2	Protocolos utilizados e seleção de literaturas	8
5.3	Critérios de inclusão e exclusão	8
5.3.1	Critérios de inclusão.....	9
5.3.2	Critérios de exclusão.....	9
5.4	Análise de literaturas e apresentação dos resultados	9
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
7.	CONCLUSÃO	20
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	21

1. INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida no Brasil, desde a década de 1940, tornou-se realidade graças à redução da mortalidade por doenças infecciosas, em contrapartida a evolução da medicina. Com isso, atualmente, doenças crônico-degenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA), ganham destaque no âmbito estatístico (FILHO *et al.*, 2019).

A DA, é uma desordem crônica, progressiva e irreversível. Sendo uma patologia neurodegenerativa, tem como principais características a perda gradual da memória e sintomas cognitivos-comportamentais. Sua evolução se dá entre 5 e 10 anos, diminuindo em cerca de 50% a expectativa de vida do paciente (TOBBIN *et al.*, 2021).

O tratamento farmacológico convencional faz parte da rotina médica no seguimento da doença, porém, nos últimos anos, os agentes canabinoides, extraídos da *Cannabis sativa* – mais conhecida como maconha - tem ganhado importante destaque. Estes extratos terapêuticos interagem com receptores específicos nas células, causando positivas ações bioquímicas, melhorando sintomas e prognósticos para os portadores da doença (FILHO *et al.*, 2019).

O debate sobre o uso da maconha medicinal no Brasil cresceu muito desde 2014, quando crianças com epilepsia e outras doenças tratáveis com canabidiol surgiram na mídia. Desde então, muitos pacientes recorreram à justiça para conseguir autorização e importar medicamentos produzidos com seu princípio ativo (JESUS *et al.*, 2017).

2. JUSTIFICATIVA

A importância de um tratamento alternativo na Doença de Alzheimer vem à tona quando nos deparamos com as lacunas deixadas pelo tratamento convencional, as quais fazem com que a comunidade científica vá à procura de novas substâncias e medicamentos, que sejam mais efetivos e menos agressivos. Por isso é importante salientar a necessidade de terapias alternativas que envolvem medicações com o mínimo de efeitos adversos no tratamento (SANTOS; SCHERF; MENDES; 2019).

Com isso, através de relatos da presença da *Cannabis sativa* no Brasil desde o período colonial, o seu uso atualmente abrange diversas patologias e campos médicos e farmacológicos. Porém, é importante enfatizar o quanto ainda precisa ser esclarecido acerca do potencial terapêutico desta planta, a fim de se entender melhor seus efeitos desejados e os possíveis indesejados.

Tendo em vista tal relevância, este estudo tenta acessar os principais artigos literários já descritos na comunidade científica acerca da competência neuroprotetora, anti-inflamatória e antioxidante de tais extratos, articulando um debate confiável e embasado na ciência. Assim, podendo ter um complemento ao tratamento da Doença de Alzheimer.

3. OBJETIVOS

3.1 – Geral

Identificar estudos recentes acerca do uso de canabinóides no tratamento da Doença de Alzheimer.

3.2 – Específicos

- I. Avaliar os benefícios do uso de canabinoides na Doença de Alzheimer;
- II. Apresentar estudos que comprovem a eficácia do THC (tetrahidrocanabinol) no tratamento da Doença de Alzheimer;
- III. Identificar mecanismos de ação no uso dos principais canabinoides usados na Doença de Alzheimer;
- IV. Caracterizar a resposta terapêutica do canabidiol na Doença de Alzheimer;
- V. Relatar o uso de canabinoides sintéticos na Doença de Alzheimer;
- VI. Estimar a tolerabilidade do uso da nabilona na Doença de Alzheimer;
- VII. Apresentar estudo com pacientes diagnosticados com Alzheimer, que fizeram uso de dronabinol;
- VIII. Descrever um modelo de protocolo para nortear pesquisas futuras acerca do uso de canabinoides na Doença de Alzheimer.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 – Epidemiologia

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), a Doença de Alzheimer (DA) se destaca entre as doenças degenerativas sendo o tipo mais comum de demência. Sua prevalência se dá em 5% nos indivíduos acima de 65 anos e até 30% nos idosos com mais de 85 anos. Atualmente existem cerca de 50 milhões de indivíduos portadores de DA mundialmente, com cerca de 10 milhões de novos casos a cada ano (TOBBIN *et al.*, 2021).

Somente no Brasil, há cerca de 1,2 milhão de pessoas afetadas, exceto ainda os casos sem diagnóstico. Para uma melhor compreensão estatística, estima-se que a cada cinco segundos apareça um novo caso de DA. Além disso, a Associação Brasileira de Alzheimer supõe que já em 2030 a média seja de 200 mil novos casos por ano (BIGUETI *et al.*, 2022).

Com tudo, destaca-se a dificuldade encontrada acerca do levantamento de dados epidemiológicos no Brasil, devido à escassez de informações e fontes seguras para uma melhor avaliação estatística.

4.2 – Fisiopatologia

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda de memória e comprometimento cognitivo, principalmente. Podendo também apresentar comportamentos motores inadequados, psicoses, mudanças de personalidade e, conseqüentemente, na qualidade de vida. Desse modo, é necessário reforçar que o Alzheimer não tem cura, mas pode ser tratada (BARBOSA *et al.*, 2020).

O desenvolvimento dessa patologia se instala com o processamento de duas proteínas no sistema nervoso central, de forma inapropriada: o peptídeo beta-amilóide e a proteína tau, responsáveis pela morte neural (VRECHI, 2022). A primeira está relacionada ao meio intracelular, enquanto a última – especializada, em sua ação normal, a organização do citoesqueleto dos neurônios -, está relacionada ao meio extracelular. Somado a isso, o processo neuro inflamatório e o aumento do estresse oxidativo presente nos tecidos neurais, estão ligados ao surgimento e progressão da DA (FILHO *et al.*, 2019).

Vários são os fatores de risco, dentre eles, existem os não modificáveis, como idade avançada e história familiar, e os fatores modificáveis, como doença vascular, aterosclerótica, cardiovascular, diabetes e dislipidemia. Estas condições podem trazer

problemas como a desregulação energética, inflamação, diminuição de perfusão, aumento do estresse oxidativo e deposição proteica. Por isso, condições como hipertensão arterial sistêmica, obesidade, depressão, perda auditiva, inatividade física, tabagismo, isolamento social, baixa educação formal, ingestão excessiva de álcool, lesão cerebral traumática e poluição do ar, devem ser tratadas de forma vigorosa (LOPES *et al.*, 2018)

4.3 – Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Alzheimer é baseado em exames clínicos, laboratoriais – como o sistema ATN, que utiliza marcadores biológicos de amiloide, tau e neuro degeneração, evidenciando a presença, ausência ou progressão da mesma – e de neuroimagem cerebral, além de avaliação cognitiva ou neuropsicológica. Não se trata de um diagnóstico específico, mas sim um meio de excluir outras possíveis causas para a demência, como acidente vascular cerebral (AVC), comprometimento cerebral leve (CCL), tumores ou efeitos colaterais medicamentosos (BILMANN *et al.*, 2020).

Sua progressão se divide em três fases: DA pré-clínica, Comportamento Cognitivo Leve associado à DA e a demência da DA. Esta última ainda pode ser subdividida em leve (demanda pouca assistência interpessoal para completar atividades); moderada (dificuldade de comunicação e de completar atividades de vida diária); e grave (comprometimento físico e pacientes acamados que requerem cuidados integrais) (TOBBIN, 2019).

4.4 – Tratamento convencional

O tratamento consiste em dois segmentos terapêuticos complexos com resultados distintos, podendo ser aplicado de acordo com os desejos e capacidades dos pacientes e seus familiares (BARBOSA *et al.*, 2020).

O primeiro é feito de forma farmacológica, sendo utilizadas duas classes de medicamentos: os inibidores das colinesterases (I-ChE) e um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) do glutamato. Na primeira classe os principais representantes são: donepezila, galantimina e rivastigmina. O uso desses fármacos se justifica baseando-se no suposto déficit colinérgico que ocorre na doença, devido a morte maciça de neurônios colinérgicos em regiões do cérebro relacionadas à memória, visando o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da

inibição das suas principais enzimas catalíticas (acetil e a butirilcolinesterase). Além dos I-ChE, existe a memantina, um NMDA, também bastante usada no tratamento da DA (BARBOSA *et al.*, 2020).

A Donepezila é o fármaco mais indicado para o tratamento, por atravessar a barreira hematoencefálica, chegando ao cérebro em uma concentração maior que a do plasma, trazendo dessa forma, benefícios aos pacientes. Se destaca também por apresentar pouca toxicidade quando comparada aos demais anticolinesterásicos (REMOR, 2020).

O seguinte método terapêutico, chamado de comportamental, consiste em terapia de orientação para realidade, terapia de reminiscência, arteterapia, musicoterapia, abordagens multissensoriais, aromaterapia e horticultura. Tais terapias atenuam sintomas neuropsiquiátricos e comportamentos problemáticos na DA. É basicamente um mecanismo secundário à perda neuronal e à perda de receptores nicotínicos (BARBOSA *et al.*, 2020).

4.5 – Histórico da cannabis

A relação do homem com a *Cannabis sativa* é algo presente na humanidade há milhares de anos, nos mais diversos lugares e épocas. Segundo relatos, existem indícios de uso da maconha há pelo menos dois mil anos pelos chineses como anestésico em cirurgias. Entre os anos 1000 a.C. até meados do século XIX, esta substância produzia a maior parte dos papéis, combustíveis, artigos têxteis e uso medicinal (CARNEIRO, 2018).

Data-se o uso da maconha no Brasil após a chegada dos portugueses, os quais faziam o uso da mesma em suas embarcações, para produzirem as velas e o cordame. Porém, segundo relatos, a planta teria sido introduzida no país pelos escravos africanos, por isso era denominada fumo da Angola. No período colonial, há indícios de incentivo por parte da coroa para plantação em território nacional (CARNEIRO, 2018).

Tornou-se então uma das plantas mais consumidas no Brasil e, por possuir diversas substâncias psicoativas, pode provocar dependência química, envolvendo importantes questões sociais. Por isso seu uso ainda é motivo de debate, com destaque para a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), que em 2016 estabeleceu regras para a prescrição médica e a importação de medicamentos à base de extratos da mesma (CELESTINO *et al.*, 2021).

4.6 – Uso da cannabis na Doença de Alzheimer

A fitoterapia reforça que o uso de plantas como terapia alternativa e complementar promove melhora na qualidade de vida do paciente. Por isso, pequenas doses de extratos da *Cannabis sativa* podem atuar na recuperação da memória, como neuro protetor e limitando a neuro degeneração, além de ações anti-inflamatórias (RIBEIRO *et al*, 2021).

Tais efeitos se explicam pela diminuição da concentração de proteínas maléficas presentes no cérebro, limitando o processo patológico da doença. Sintomas como agitação psicomotora, depressão, transtornos afetivos, falha de reconhecimento social, anorexia, dentre outros, parecem ter uma grande melhora após o uso dessas substâncias (FILHO *et al.*, 2019).

Por fim, podemos relatar a melhora observada no bem-estar emocional, mobilidade, sintomas psicóticos e no sono REM, sem haver relato de efeitos adversos no uso dessas substâncias (FILHO *et al.*, 2019).

4.7 – Legalização e importação da cannabis ao Brasil

Para solicitar autorização para importar produtos derivados de Cannabis, os pacientes (ou representantes legais) que possuem necessidade comprovada e imprescindível do produto, devem realizar cadastro via site da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) no Portal de Serviços do Governo Federal, por meio de formulário eletrônico para a importação e o uso. A resolução RDC nº 660, de 30 de março de 2022, é quem define os critérios e os procedimentos para a importação, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (BRASIL, 2022).

Em relação à prescrição (receita) emitida pelo profissional habilitado, deverá haver obrigatoriamente: nome do paciente, nome comercial do produto, posologia, data, assinatura, número de registro e conselho de classe do profissional prescritor. Assim, terá validade de 6 (seis) meses contados a partir da data da sua emissão, precisando renovar o cadastro do paciente a cada 2 (dois) anos. A aprovação é dada por meio de autorização emitida, após análise, por um período média de 10 dias (BRASIL, 2022).

Enfim, para análise na fiscalização aduaneira, serão necessários os seguintes documentos: formulário de petição, conhecimento da carga embarcada, fatura comercial, prescrição do produto e comprovante de endereço do paciente (BRASIL, 2022).

5. METODOLOGIA DA PESQUISA

5.1. Tipo de estudo e aspectos éticos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter analítico, baseada em trabalhos científicos previamente publicados que abordem sobre a Doença de Alzheimer e o uso de canabinoides como intervenção terapêutica, com fontes disponíveis via web, em bases de dados científicas da área.

5.2. Protocolos utilizados e seleção de literaturas

Foi utilizada a estratégia PICO como ferramenta para a construção adequada do questionamento que subsidiou este trabalho científico: “Qual a eficácia dos canabinoides como intervenção terapêutica na Doença de Alzheimer?”. O qual foi derivado dos elementos a seguir:

1. População: pacientes com Doença de Alzheimer;
2. Intervenção: uso de canabinóides no tratamento da Doença de Alzheimer;
3. Controle: estudos controlados por placebo no tratamento da Doença de Alzheimer
4. Resultado: melhora na qualidade de vida ou redução dos sintomas ou melhora no transtorno do humor e memória dos pacientes com Doença de Alzheimer.

Este processo foi realizado por meio de buscas formadas por palavras-chave em bases de dados que foram selecionadas por possuírem um vasto acervo de trabalhos científicos publicados sobre a área de ciência da saúde. Para isso, foram utilizados os descritores de saúde: “**Doença de Alzheimer**”, “**Alzheimer**”, “**Canabidiol**”, “**Nabilona**”, “**Dronabinol**”, “**Tratamento**” e “**Terapêutica**”, construídos com o auxílio da ferramenta DeSC e interligados pelos operadores booleanos “AND” e “OR” para formar a string de busca: (“Alzheimer’s disease” OR “Alzheimer”) AND (“cannabidiol” OR “nabilona” OR “dronabinol”) AND (“treatment” OR “therapeutics”).

A busca dos artigos foi realizada em plataformas digitais de pesquisa, com critérios para a seleção, objetivando a criação de instrumentos coletores de dados com a finalidade de selecionar as informações para uso, avaliação, interpretação e apresentação dos resultados obtidos. Tal processo ocorreu entre os meses de fevereiro e maio de 2023 nas seguintes bases de dados: Public Medlines (Pubmed), Scopus, Lilacs e Web of Science. Para tal, houve critérios de inclusão e exclusão em cada trabalho analisado.

5.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão foram baseados no mnemônico CoCoPop (Condição, Contexto e População).

5.3.1. Critérios de inclusão

Sendo assim, foram inclusos nos resultados, os estudos com critérios de inclusão: (1) Condição: estudos que abordem a Doença de Alzheimer; (2) Contexto: estudos controlados (casos controle, estudos de coorte e estudos experimentais); (3) População: Idosos portadores de Doença de Alzheimer; (4) Artigos científicos que utilizem canabinoides como objeto de tratamento na Doença de Alzheimer; (5) Artigos que referenciem canabinoides no tratamento da Doença de Alzheimer; (6) Artigos publicados entre os anos de 2018 a 2023; (7) Artigos publicados e disponíveis integralmente nas bases de dados científicas buscadas.

5.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos que não respeitaram os seguintes critérios: (1) Condição: estudos que abordem outras doenças; (2) Contexto: estudos não controlados; (3) População: pacientes antes dos 60 anos de idades; (4) Artigos que não utilizem canabinoides como referência para o tratamento da Doença de Alzheimer; (5) Artigos que relatem sobre o Alzheimer precoce (devido sua heterogeneidade genética e dificuldade da aplicação clínica dos métodos de rastreamento); (6) Artigos com duplicidade nas bases de dados pesquisadas; (7) Artigos que não tenham disponibilidade totalmente gratuita.

5.4. Análise de literaturas e apresentação dos resultados

Na pesquisa foram obtidos 181 (cento e oitenta e um) resultados selecionados por meio dos descritores, sendo destacados aqueles que apresentavam mais informações sobre o uso de canabinoides em pacientes que não toleram o tratamento medicamento convencional.

No processo de seleção das publicações, através de uma importante ferramenta auxiliar, o StArt, foram exportados os resultados das buscas - realizadas em cada uma das bases de dados - através das strings, em formato BibTex.

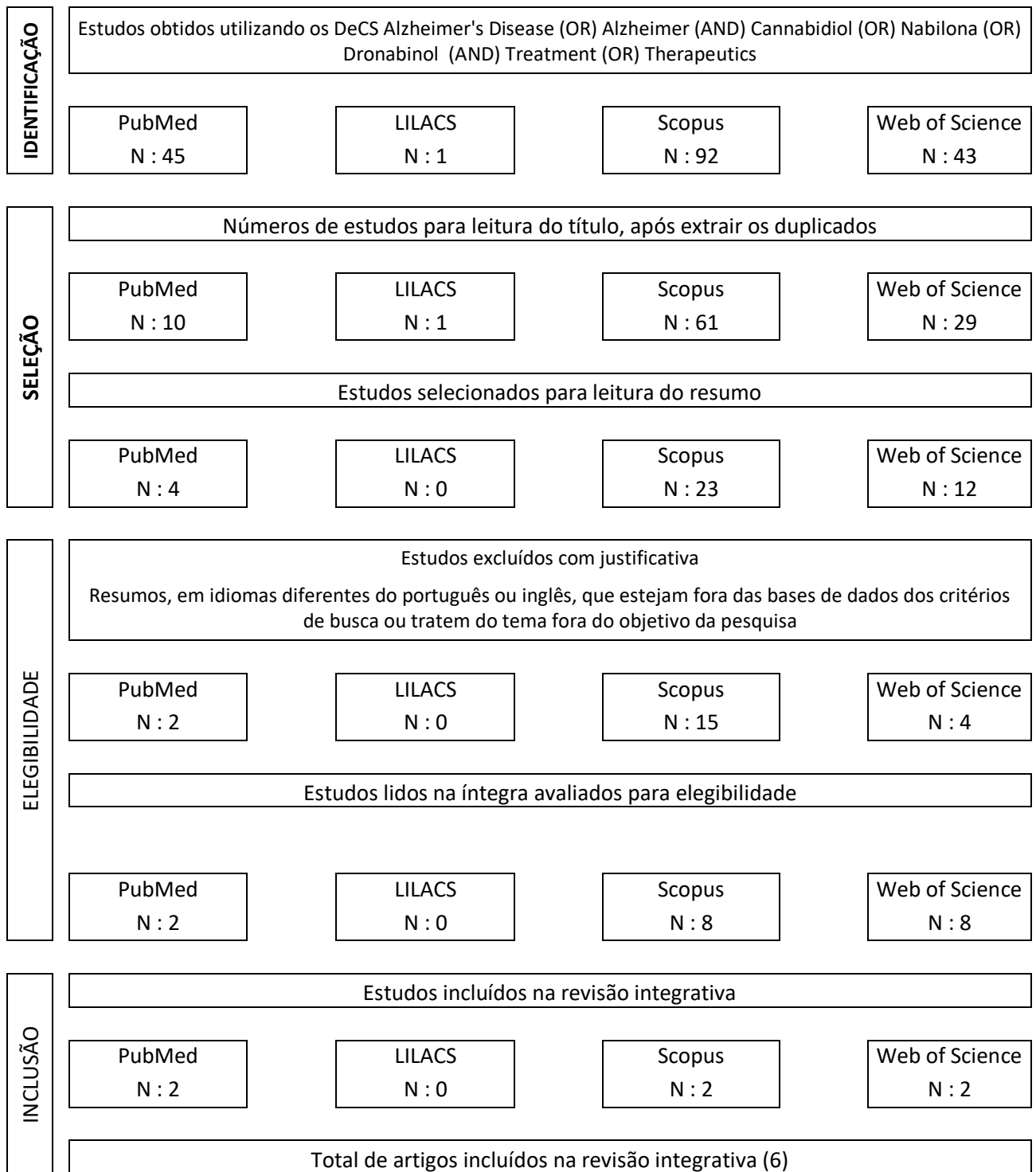
Posteriormente, executou-se a análise do título de cada um dos estudos, descartando todos que não apresentassem relação com o uso da cannabis na Doença de Alzheimer e não estejam relacionados à estratégia de busca, acumulando um total de 39 (trinta e nove) resultados. Os estudos excluídos nesta fase foram descartados e não passaram as fases seguintes.

Então, a lista de selecionados foi submetida a etapa de elegibilidade, onde foram analisados os resumos de cada estudo, coletando o máximo de informações possíveis, além de avaliar através dos critérios de inclusão, exclusão e qualidade, adquirindo um total de 18 (dezoito) artigos. Nesta etapa, foi efetuada a leitura por completo dos estudos alocados.

Por fim, na fase de inclusão, realizou-se a análise, interpretação e documentação dos resultados avaliando a qualidade e extraindo dados básicos de caracterização, além de conceitos específicos relacionados às perguntas de pesquisa. No total, foram selecionados 6 (seis) trabalhos que serviram como tripé para esta obra.

A leitura anterior fez com que surgisse uma organização sistemática acerca das informações, integrando e discutindo os resultados e colocando à disposição os principais pontos de cada literatura analisada, como exemplificado em fluxograma apresentado em anexo neste tópico (**APÊNDICE A**). Com isso, foi possível chegar à conclusão de forma clara. Para tal, o texto seguiu o seguinte arranjo: (1) introdução; (2) justificativa; (3) objetivos; (4) referencial teórico; (5) resultados; (6) discussão; e (7) conclusão.

APÊNDICE A – Fluxograma de seleção dos artigos da Revisão Integrativa, adaptado da diretriz PRISMA, segundo Moher e Kolb (2009).



6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Abaixo sintetizamos os principais resultados dos artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Destacando em uma tabela os seguintes itens de análise: autores, título do trabalho, substância(s) utilizada(s), sintoma(s) clínico(s) avaliado(s) e síntese dos artigos, possibilitando uma organização mais estratificadas das literaturas analisadas.

Autores	Título	Substância utilizada	Sintoma clínico avaliado	Síntese
Anees Bahji; Artri Chinna Meyyappan; Emily R. Hawken.	Canabinóides para os sintomas neuropsiquiátricos da demência: uma revisão sistemática e meta-análise.	THC, dronabinol e nabilona.	Agitação intensa, comportamento agressivo e recusa alimentar.	Esta meta-análise de ensaios clínicos avaliou 205 pacientes com histórico de sintomas neuropsiquiátricos pela demência (85% destes tinham diagnóstico de Alzheimer) e que receberam canabinóides (THC, nabilona e dronabinol), controlados por placebo. Demonstrando evidências consistentes na redução de sintomas neuropsiquiátricos, superando o placebo em todas as medidas de resultados de eficácia consideradas e sem nenhum evento adverso grave.
Nathan Herrmann, M.D.; Myuri Rutbirakuban, M.Sc; Damien Gallagber, M.D., Nicolaas Paul L.G. Verboeff, M.D., Ph.D.; Alex Kiss, Ph.D.; Sandra E. Black, M.D.; Krista L. Lanctot, Ph.D.	Ensaio randomizado controlado por placebo de nabilona para agitação na doença de Alzheimer.	Nabilona	Agitação.	Este ensaio randomizado controlado duplo-cego, de 14 semanas, investigou a eficácia e a segurança da nabilona (análogo sintético do THC oral) em 38 pacientes com Doença de Alzheimer, sendo realizado uma instituição de cuidados de longo prazo e em clínicas de psiquiatria geriátrica. Tal substância reduziu significativamente a agitação, demonstrando mais eficácia que antipsicóticos atípicos e antidepressivos, além de demonstrar segurança importante, com baixo índice de efeitos colaterais.
Oksana Fihurka; Yuzhu Hong; Jiyu Yan; Breanna Brown; Xiaoyang Lin; Ning Shen; Yanhong Wang; Haohan Zhao; Marcia N. Gordon; David Morgan;	O benefício de memória para camundongos APP/PS1 envelhecidos do tratamento intranasal de longo prazo com baixas doses de THC.	Tetrahydrocannabinol (THC)	Memória e declínio da função cognitiva.	Este estudo relatou um tratamento intranasal em ratos envelhecidos usando THC (tetrahydrocannabinol) em baixa dose diariamente por 3 meses. Com o método de labirinto aquático, identificaram que aqueles animais tratados mostraram melhora gradual nas habilidades de aprendizagem e funções de memória, explicados devido à redução da concentração de A β

Qingyu Zhou; Ping Chang; Chuanhai Cao.				(peptídeo β -amilóide) no cérebro, produto da degradação da APP (proteína precursora beta-amilóide).
Daniele de Paula Faria; Larissa Estessi de Souza; Fábio Luis de Souza Duran; Carlos Alberto Buchpiguel; Luiz Roberto Britto; José Alexandre de Souza Crippa; Geraldo Busatto Filho; Carolina Cristiano Real.	O tratamento com canabidiol melhora o metabolismo da glicose e a memória no modelo de rato com doença de Alzheimer induzida por estreptozotocina: um estudo de prova de conceito.	Canabidiol	Memórias de curto e longo prazo.	Esta pesquisa realizada em laboratório com ratos, durante uma semana, avaliou a eficácia do canabidiol (CBD) em animais com a simulação da condição de hipometabolismo da glicose através de injeção intracerebroventricular de estreptozotocina (STZ), com o auxílio de imagens avaliadas via PET (tomografia por emissão de pósitrons). Demonstrando assim, que o uso do CBD foi capaz de proteger o cérebro da ação desreguladora da glicose ocasionada pela STZ, deixando margem segura para o uso do CBD em humanos.
Keren Nitzan; Leah Ellenbogen; Ziv Bentulila; Dekel David; Motty Franko; Emanuela P. Break; Michal Zoharetz; Alon Shamir; Yossef Sarne; Ravid Doron.	Uma dose ultrabaixa de $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol alivia as deficiências cognitivas relacionadas à doença de Alzheimer e modula a expressão do receptor TrkB em um modelo de camundongo 5XFAD	Dose ultrabaixa de THC (ULD-THC).	Memória e declínio da função cognitiva.	Este estudo experimental, com dois grupos de camundongos (n = 8-10 e n = 8-9) portadores de Doença de Alzheimer em laboratório, evidenciou a eficácia do uso de uma dose ultrabaixa de THC (ULD-THC) nos estágios iniciais e avançados da doença, controlados por solução veículo. Apesar do seu rápido pico de ação e meia-vida no cérebro, seus efeitos são observados a longo prazo, seu mecanismo de ação se dá à expressão persistente de genes que regulam continuamente a produção de proteínas funcionais muito tempo depois da eliminação do ULD-THC, induzindo também à neurogênese.
Amanda Timler; Caroline Bulsara; Max Bulsara;	Uso de medicamentos à base de canabinóides	THC e canabinol.	Comportamento, qualidade de vida e dor.	Estudo cruzado duplo-cego randomizado e controlado por placebo, executado num período de 18 semanas, que recrutou

Alistair Vickery; Jill Smith;
Jim Codde.

entre idosos que
receberam cuidados
residenciais
diagnosticados com
demência: protocolo de
estudo para um estudo
cruzado randomizado
duplo-cego.

50 pacientes diagnosticados com demência e que vivem em
instituições residenciais para idosos. Tais indivíduos
receberam doses purificadas de óleo à base de canabinóides
(3 THC: 2 canabidiol), tendo questionários residenciais
preenchidos para avaliação, os quais demonstraram a
capacidade de inibição dos sintomas, com mínimos efeitos
adversos.

Nos estudos analisados, os canabinoides usados como alternativa ao tratamento convencional na Doença de Alzheimer, apresentaram vários benefícios clínicos e sociais, podendo ser um importante suporte no seguimento destes pacientes.

Bahji (2019) em uma meta-análise, avaliou 9 artigos na íntegra e evidenciou informações diretas acerca da eficácia e tolerabilidade dos canabinóides como tratamento para sintomas neuropsiquiátricos em pacientes portadores de demência. Dentre a população estudada (n = 208), 44% eram do sexo feminino, com idade média de 78 anos (± 7) e 85% portadores de Doença de Alzheimer. As principais indicações de tratamento foram agitação intensa, comportamento agressivo e recusa alimentar. Tais pacientes receberam três substâncias: (1) Tetrahydrocannabinol (THC); (2) Dronabinol (agonista parcial nos receptores CB1 e CB2), considerado a versão purificada do THC; e (3) Nabilona (análogo sintético do THC). Destes, o THC (dose média 1,5mg) esteve em três ensaios, dronaminol (dose média 7,0 mg) em cinco ensaios e nabilona (dose média 1 – 2 mg) em um ensaio, sendo que todos forneceram dados suficientes para avaliar a aplicabilidade, com uma taxa geral de conclusão dos participantes que atingiram o desfecho primário do estudo de 93% (193/208). Com isso, foram encontradas evidências consistentes da eficácia dos canabinóides na redução dos sintomas, superando o placebo em todas, com o mínimo de efeitos colaterais. Apenas a letargia foi descrita como potencialmente relacionada à administração dos mesmos (BAHJI *et al.*, 2019).

Um estudo randomizado controlado duplo cego, realizado por Hermmann e colaboradores em 2019, investigou a eficácia e segurança da nabilona (análogo sintético do THC oral) em um grupo de pacientes (n = 38) com Doença de Alzheimer moderada a grave. A avaliação se deu através de testes administrados por equipe de estudo treinada, considerando principalmente a agitação (observada em 20% a 50% das pessoas com DA) e outros sintomas secundários, como comportamento, cognição, status global, estado nutricional e dor. Tal substância, age como agonista parcial nos receptores canabinoides 1 e 2 (CB1/2). Durante 14 semanas, compararam a nabilona e placebo. Ao todo, 38 participantes foram incluídos nas análises, em uma dose média diária tolerada de 1,6 mg (53% 2 mg/dia; 13% 1,5 mg/dia; e 34% 1 mg/dia), demonstrando uma duração de ação mais longa (8 – 12 horas) e melhor biodisponibilidade, em comparação com outros canabinoides como THC e dronabinol (THC sintético). Os testes estatísticos aplicados se dividiram de acordo à característica analisada: (1) Agitação: o teste de Cohen-Mansfield Agitation Inventory

(CMAI), demonstrando valor de $p = 0,003$, favorecendo a nabilona; (2) Sintomas secundários como comportamento, cognição e status global: foram utilizados os testes, todos à favor da nabilona: NPI-Nursing Home (NPI-NH), evidenciando $p = 0,001$; CMAI, com valor de $p = 0,001$; e Mini-Exame do Estado Mental padronizado (sMMSE), com $p = 0,026$; (3) Estado nutricional: o Mini-Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF) mostrou diferenças significativas à nabilona ($p = 0,03$), mas sem importantes mudanças no peso e IMC; e (4) na questão da dor, o Pain Assessment in Alzheimer's Disease (PAIN-AD) não evidenciou diferença no tratamento, evidenciando um $p = 0,82$. Com isso, a substância em estudo provou melhorias na agitação, sintomas neuropsiquiátricos e estado nutricional, além de menor sobrecarga ao cuidador. Além disso, demonstrou segurança devido os poucos efeitos colaterais, sendo o principal a sedação ($n = 17$), quase sempre melhorada após redução da dose (HERRMANN *et al.*, 2019).

Agora destacando um mecanismo de ação, em estudo in vivo, um total de 19 camundongos envelhecidos, Fihurka em 2022, tratou em laboratório com THC (tetrahydrocannabinol) intranasal em baixas doses (0,002 – 0,02 mg/kg) durante 3 meses, utilizando um ensaio comportamental: método do labirinto aquático. O THC em baixas doses promove a neurogênese do hipocampo, retarda a progressão da Doença de Alzheimer, previne a ocorrência de processos neurodegenerativos, protege contra danos cognitivos induzidos por inflamação e restaura a memória e a função cognitiva em camundongos idosos. Tal mecanismo de ação se explica devido a diminuição da concentração no cérebro de peptídeo β -amilóide ($A\beta$). Este que é o principal produto da degradação da proteína precursora beta-amilóide (APP), fator neuropatológico crucial na Doença de Alzheimer. Por isso, ao longo do estudo, os animais tratados demonstraram melhora gradual nas habilidades de aprendizagem e funções de memória, cometendo menos erros e gastando menos tempo no percurso, além ainda de evolução nas características bioquímicas, acompanhadas por alteração benéficas no sistema imunológico. Com isso, os experimentos comportamentais comprovaram que a THC em uma dose baixa diminui as deficiências cognitivas associadas ao Alzheimer em um modelo animal de idade avançada, não causando efeitos psicotrópicos significativos, suportando a segurança necessária para o teste em humanos (FIHURKA *et al.*, 2022).

Ainda acerca dos mecanismos de ação, um estudo de prova de conceito, utilizando ratos machos Wistar ($n = 12$), divididos em dois grupos, durante uma

semana, avaliou a eficácia do canabidiol (CBD), com a simulação de condição de hipometabolismo da glicose estimulada por injeção intracerebroventricular de estreptozotocina (STZ). Esta substância, simulou as características moleculares, patológicas e comportamentais da Doença de Alzheimer, podendo ser avaliado através de imagens de PET (tomografia por emissão de pósitrons). O primeiro grupo (n = 6) teve STZ injetado e na outra metade (n = 6) foram injetados STZ + CBD (20 mg/kg diluído em 2% Tween 80 e 98% soro fisiológico), além de serem tratados com injeção intraperitoneal de CBD durante uma semana. Os resultados foram descritos em tabelas estatísticas acerca do valor de absorção padronizado (SUV), evidenciando maior sucesso no grupo com uso de CBD. Como por exemplo, o valor de $p = 0,0003$ na captação do cérebro total, o que comprova positivamente a melhora da desregulação da glicose. Este processo também comprovou estatisticamente a melhora das memórias de curto e longo prazo, através do Teste Comportamental de Reconhecimentos de Novos Objetos (NOR). Neste, o ganho no índice de memória de curto prazo teve valor de $p < 0,001$ em relação ao não uso do CBD e no índice de memória de longo prazo teve valor de $p < 0,0001$. Além disso, evitou efeitos colaterais importantes. Dessa forma, com eficácia e segurança, demonstrou efeito protetor ao cérebro na ação desreguladora da glicose ocasionada pela STZ, justificando o mecanismo de ação do CBD na Doença de Alzheimer (FARIA *et al.*, 2022).

Continuando o debate acerca dos mecanismos de ação, um estudo experimental utilizando dois grupos de camundongos propôs algo inusitado, a dose ultrabaixa de THC (ULD-THC). Aqui, os animais receberam um único tratamento com a dose de 0,002 mg/kg. Partindo do princípio que altas doses de THC (doses que variam de 1 a 20 mg/kg) em tratamentos crônicos podem apresentar efeitos deletérios e psicoativos, além de déficits de atenção e nas memórias espacial e de curto prazo em adultos jovens, a ULD-THC pode enfim ser uma excelente alternativa para evitar efeitos colaterais indesejados. Seus efeitos comportamentais e moleculares foram evidentes até mesmo 7 semanas após uma única administração, demonstrando melhor desempenho cognitivo e de memória, principalmente. Tudo isso nos aproxima do robusto mecanismo de ação, expresso através de genes que regulam continuamente a produção de proteínas funcionais mesmo muito tempo depois da eliminação da substância do corpo. Ao que tudo indica, sua capacidade de neurogênese, se inicia por uma cascata de sinalização neural, que desencadeia a elevação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o qual possui papel essencial no

desenvolvimento, sobrevivência e manutenção dos neurônios. Por fim, ressaltamos que o THC é uma boa opção para novos ensaios clínicos robustos e de longo acompanhamento, podendo ter sua utilização levando a novos tratamentos (NITZAN *et al.*, 2022).

Essa pesquisa, através de um estudo cruzado duplo-cego randomizado, desenvolveu um protocolo para ser utilizado em testes futuros com os canabinoides. Tal documento, foi formulado para ser realizado durante 18 semanas, avaliando a aplicabilidade clínica do uso de um óleo à base de canabinóides entre idosos com demência que recebam cuidados residenciais (n = 50), tenham 65 anos ou mais, diagnóstico de demência leve, falem a língua padrão, sejam conhecidos por tomarem medicamentos, não sejam acamados e sejam capazes de fornecer consentimento. Esta substância fornecida, em um frasco de spray de vidro selado com 10 ml, conterá uma mistura de THC (tetrahydrocannabinol) e CBD (canabidíol) na proporção de 3:2 (25 mg/ml THC; 17 mg/ml CBD), sendo que cada pressão do frasco dispensa com precisão 2,5 mg de THC, totalizando 50 mg/dia de THC e 34 mg/dia de CBD. Já o placebo, fornecido no mesmo modelo de frasco, incluirá um óleo à base de terpeno que contém ésteres que imitam o cheiro e sabor do óleo original. A medicação já demonstrou melhorar sintomas de demência, como agressão e agitação, em análises prévias. Para isso, os pacientes serão divididos em dois grupos e receberão óleo ou placebo num primeiro momento, e o oposto no segundo momento. Os dados serão coletados usando questionários específicos, preenchidos pelos participantes, equipe de atendimento a idosos e parentes próximos ou familiares nomeados. O sucesso do protocolo em pesquisas futuras pode ser imaginado pela eficácia existentes nesta combinação posológica, em que ambos os compostos melhoram a atividade psicomotora, humor, ciclos sono-vigília e comportamentos alimentares. Além disso, demonstrou ser mais seguro do que outras farmacoterapias devido os mínimos efeitos adversos, como por exemplo a sedação. Por fim, espera-se que este modelo de protocolo seja exercido por pesquisadores e centros de pesquisa, como padronização na busca por estratégias adequadas acerca do uso de canabinoides na Doença de Alzheimer (TIMLER *et al.*, 2020).

7. CONCLUSÃO

Podemos concluir, por meio da análise dos estudos, que os canabinoides são substâncias promissoras no tratamento de pacientes portadores da Doença de Alzheimer, apresentando diversos efeitos benéficos. As análises trouxeram melhoras clínicas de vários sintomas, como agitação, agressividade, recusa alimentar e dor, além de ganhos importantes nas memórias de curto e longo prazo, na função cognitiva, no comportamento e na qualidade de vida.

Destacamos ainda que os efeitos adversos observados foram leves ou moderados, não causando problemas que pudessem interromper o segmento de estudo. As grandes dificuldades encontradas se dão pelos poucos dados acerca do uso dessas substâncias em humanos, causando receio em seu uso para a patologia.

Por fim, é importante ressaltarmos que ainda é necessária a presença de estudos clínicos randomizados de longa duração, para que possamos ter um melhor apanhado acerca dos resultados e efeitos de uso crônico, garantindo parâmetros posológicos e droga eficaz, assim contribuindo com a efetivação do uso de canabinoides no tratamento da Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAHJI, A.; MEYYAPPAN, A. C.; HAWKEN, E. R.. **Canabinóides para os sintomas neuropsiquiátricos da demência: uma revisão sistemática e meta-análise.** Disponível em: <https://journals-sagepub-com.ez3.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/0706743719892717>
- BARBOSA, M,G, A. BARROS, E, F, A. LIMA, G, R. SILVA, G, F. SOUZA, P, G, V, D. O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer. **Research, Society and Development** v. 9 n. 8. 2020
- BIGUETI, B, C, P. LELLIS, J, Z. DIAS, J, C, R. Nutrientes essenciais na prevenção da doença de Alzheimer. **Revista Ciências Nutricionais Online** v. 2 n. 2, p. 18-25. 2018
- BILLMAN, R. PEZZINI, M, F. POETA, J. Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano no Desenvolvimento da Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Psicologia e Saúde** v. 12 n. 2, p. 141-153. 2020
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. **Diário Oficial da União: resolução RDC nº 660, de 30 de março de 2022.** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959>
- CARNEIRO, Daniel, A. **Uso medicinal de Cannabis sativa.** 2018
- CELESTINO, L, K. MARCONATO, M, L. LOPES, B, E, R. Maconha na saúde: uma revisão bibliográfica sobre uso terapêutico da Cannabis sativa. **Revista da saúde da Ajes.** v. 7 n.13. 2021
- FARIA, D.; SOUZA, L; DURAN, F.; *et al.* **O tratamento com canabidiol melhora o metabolismo da glicose e a memória no modelo de rato com doença de Alzheimer induzida por estreptozotocina: um estudo de prova de conceito.** Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1076>
- FIHURKA, O.; HONG, Y.; YAN, J.; *et al.* **O benefício de memória para camundongos APP/PS1 envelhecidos do tratamento intranasal de longo prazo com baixas doses de THC.** Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/8/4253>
- FILHO, M, F, A, C. ROMANINI, A, P. PYRICH, B, C. PEDRI, E. FONTOURA, G, C. ZORRER, L, A. GLANINI, V, D, M, A, G, V. MULLER, J, C. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista brasileira de neurologia** v. 55 n. 2. 2019
- HERRMANN, N.; RUTHIRAKUBAN, M.; GALLAGHER, M.; *et al.* **Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease.** Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85066807067&doi=10.1016%2fj.jagp.2019.05.002&partnerID=40&md5=6183a8c2ab86f067e2c3dcecd71a9b45>

JESUS, A, C, J. FERNANDES, L, R. ELIAS, P, S. SOUZA, A, R, G. Legalização da maconha para fins medicinais. **Revista do curso de direito da Universidade Braz Cubas** v. 1 n. 1. 2017

LOPES, C, M. JUNIOR, J, C, S, M. PESSOA, I, A. WAN-MEYL, F, S. BURBANO, R, M, R. Diabetes mellitus e a doença de Alzheimer. **Arquivos catarinenses de medicina** 47(1): 159-168. 2018

Martins, I, O. **A desburocratização do uso e plantio da Cannabis medicinal no Brasil**. PUC-GO. 2021.

NITZAN, K.; ELLENBOGEN, L.; BENTULILA, Z.; *et al.* **Uma dose ultrabaixa de $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol alivia as deficiências cognitivas relacionadas à doença de Alzheimer e modula a expressão do receptor TrkB em um modelo de camundongo 5XFAD**. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/9449>

REMOR, K, V, T. FRAGA, A, C. MAZZUCCHETTI, L. BLATT, C, R. SAKAE, T, M. Doença de Alzheimer: tratamento farmacológico e desempenho cognitivo. **Revista da AMRIGGS** 64(2): 207-212. 2020

RIBEIRO, G, R. NERY, L, G. COSTA, A, C, M, M. OLIVEIRA, G, S. VAZ, R, L. Fontoura, H, S. Arruda, J, T. Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides – canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol. **Research, Society and Development** v. 10 n. 4. 2021

SANTOS, A, B. SCHERF, J, R. MENDES, R, C. Eficácia de canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Revista Acta Brasiliensis** 3(1): 30-34. 2019

TIMLER, A.; BULSARA, C.; BULSARA, M.; *et al.* **Uso de medicamentos à base de canabinóides entre idosos que recebem cuidados residenciais diagnosticados com demência: protocolo de estudo para um estudo cruzado randomizado duplo-cego**. Disponível em: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-4085-x>

TOBBIN, I, A. GONÇALVES, G, H, P. COSTA, K, M. KUCMANSKI, D. COSTA, J, P, G. NUNES, P, L, P. BOLETA-CERANTO, D, C, F. Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review** v. 4 n. 3. 2021

VRECHI, T, A, M. **Estudo da modulação dos compostos canabinoides na autofagia: possível neuroproteção em modelos celulares para doença de Alzheimer**. 2022