

# O USO MEDICINAL DA *CANNABIS SATIVA* NA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Kelly Soares Farias <sup>1</sup>

## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença crônica que representa um dos principais problemas de saúde em idosos, com perda progressiva da cognição, da memória e também distúrbios comportamentais como agressividade, hiperatividade e depressão. Os principais componentes da planta *Cannabis Sativa*, o Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD) interagem com receptores do corpo e regulam funções básicas como apetite, sono, memória, comportamentos emocionais, equilíbrio, coordenação e neuroinflamação. Assim, o objetivo foi avaliar a administração da *Cannabis Sativa* na melhora da qualidade de vida de pacientes com DA. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura ocorrida em setembro de 2019 nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e do *Web of Science*. Os descritores utilizados foram DA, CBD e THC, sem recorte temporal. Os artigos sem as repercussões na esfera comportamental foram excluídos. Apenas um artigo fez parte deste trabalho. Os resultados mostraram que o uso da planta não prejudica os sintomas neuropsiquiátricos e nem comportamentais. Além desta contingência, a melhora no comportamento motor traz benefícios no humor e, conseqüentemente, na qualidade de vida do paciente. Assim, nota-se a necessidade de mais estudos controlados e longitudinais, com ênfase no uso de canabinoides para os pacientes com DA, abordando os distúrbios comportamentais e neuropsiquiátricos e as suas conseqüências para a melhora da qualidade de vida, na participação, na atividade e na interação social.

Palavras-chave: Alzheimer, Cannabis sativa, Qualidade de vida

## INTRODUÇÃO

No início do século XX, Alois Alzheimer, psiquiatra alemão, é homenageado pela descoberta da doença neurodegenerativa intitulada Doença de Alzheimer (DA). A doença é, atualmente, a forma de demência mais prevalente na população senil acima de 65 anos (CAMPBELL; GOWRAN, 2007). A DA é uma doença neurodegenerativa decorrente de processos de hiperfosforilação da proteína tau e formação de placas amiloides externas aos neurônios, gerando atrofia cerebral e é caracterizada pela morte progressiva de neurônios de regiões cerebrais responsáveis pela cognição e comportamento neuropsiquiátrico, envolvendo

---

<sup>1</sup>Doutora em Neurociências pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, [kll.soares1@gmail.com](mailto:kll.soares1@gmail.com).

o córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e o corpo estriado (CHUNG et al., 2018, SMALL; MAYEUX, 2007).

A DA representa, aproximadamente, 60% das doenças neurológicas gerais que acometem os idosos, afetando a vida de mais de 35 milhões de pessoas em todo o mundo (CHUNG *et al.*, 2018.). De modo geral, a perda da memória recente é o sinal patognomônico mais forte, com manutenção das memórias remotas, a depender da gravidade da doença. Dentre as diversas manifestações clínicas, distúrbios comportamentais como agressividade, hiperatividade e depressão, junto a outro como a insônia são características da doença, contribuindo para redução da qualidade de vida do indivíduo. Em sua forma mais grave, o indivíduo apresenta demência completa e incapacidade funcional, uma vez que a morte neuronal é progressiva. Por vezes, pode apresentar a característica de estabilização das manifestações clínicas por um período de um a dois anos, e, após isso, a neurodegeneração progride (SMALL; MAYEUX, 2007).

Diante do exposto e de acordo com o que é preconizado pela Classificação Internacional de Funcionalidade em Saúde, a DA traz impactos negativos para a vida do seu portador, tanto no quesito estrutura e função, em decorrência do declínio cognitivo, distúrbios comportamentais e físicos e efeitos colaterais dos medicamentos, como também no aspecto atividade e participação, em decorrência das limitações que prejudicam a qualidade de vida, a independência relativa às Atividades de Vida Diária (AVDs) e instrumentais da vida diária (AIVDs). Por fim, o indivíduo fica com dificuldades de interação social, o que o direciona ao isolamento e sobrecarga do cuidador e ou familiares (CUMMINGS, 2005, GRATÃO *et al.*, 2013, HOPER, 2007, OMS, 2003).

Desse modo, o avanço da ciência e das pesquisas têm contribuído para o estabelecimento precoce do diagnóstico clínico, bem como para a adoção de métodos terapêuticos mais adequados, com o intuito de controlar, previamente, os sinais e sintomas clínicos e consequentes melhoria na qualidade de vida do sujeito e dos seus familiares e/ou cuidadores. Atualmente, o tratamento da DA envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares. Entretanto, os fármacos aprovados limitam-se ao retardo na evolução natural da doença, o que proporciona apenas uma melhora temporária do estado funcional do paciente (FORLENZA, 2005). Alguns dos fármacos utilizados são os inibidores das colinesterases e a memantina, que agem, respectivamente, no sistema colinérgico e glutamatérgico (BRASIL, 2017, ENGELHARDT, *et al.*, 2005).

As recentes descobertas da ciência em relação à doença de Alzheimer têm envolvido estruturas anatomofisiológicas pouco conhecidas como a de um sistema, descoberto por acaso, em 1992, chamado de sistema endocanabinoide (SEC) (RAMÍREZ *et al.*, 2005, KOPPEL *et al.*, 2009). Presente em todos os mamíferos, o SEC consiste em uma rede de neuromoduladores, chamados de “canabinoides endógenos” que interagem com seus respectivos receptores para a regulação de funções básicas do corpo como humor, apetite e sono. Basicamente, esse sistema possui dois principais receptores canabinoides: CB1 e CB2 que são encontrados em todo o corpo humano (FONSECA *et al.*, 2016, MACCARRONE *et al.*, 2017). Com predomínio no cérebro e na medula espinhal, o receptor CB1 regula funções desempenhadas pelo hipotálamo, como o controle do apetite, pelo hipocampo, como a estruturação da memória, pelas amígdalas, pelo estabelecimento dos comportamentos emocionais, pelo cerebelo, responsável e pelo equilíbrio e coordenação. Ademais, o receptor CB2, encontrado em maior quantidade nas células imunes do corpo e na periferia do sistema nervoso, atua nos processos inflamatórios do organismo, consequentemente, na neuroinflamação. Neste sentido, para a doença de Alzheimer, os receptores CB1 apresentam importante influência em relação aos processos mnemônicos e os receptores CB2, para as características inflamatórias da doença (FONSECA *et al.*, 2016, MACCARRONE *et al.*, 2017, BASAVARAJAPPA; NIXON; ARANCIO, 2016, MARCHALANT *et al.*, 2012).

Além dos canabinoides endógenos, existem os canabinoides exógenos. Estes, são derivados do extrato da planta *Cannabis Sativa* e possuem, como principais princípios ativos, o Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD), que atuam no organismo humano por meio da ligação predominante com os receptores CB1 e CB2, respectivamente (FONSECA *et al.*, 2016, MACCARRONE *et al.*, 2017).

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo condensar as pesquisas realizadas acerca do uso do THC e do CBD em pacientes com DA e a partir disso, expor a eficácia do seu uso no controle ou diminuição dos sintomas relacionados aos distúrbios comportamentais como agressividade, hiperatividade, depressão e insônia, contribuindo assim, para o entendimento dos estudos relacionados ao uso de canabinoides exógenos e fomentando novas pesquisas sobre o uso da cannabis medicinal com foco na melhora qualidade de vida do paciente com DA. Desta maneira, esse estudo é de fundamental importância para aqueles que buscam alternativas para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos diagnosticados com Doença Alzheimer (DA) através do uso medicinal da *Cannabis Sativa*.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com objetivo de proporcionar uma síntese de estudos e a aplicabilidade de seus resultados mais relevantes na prática clínica, para a partir disso, tirar possíveis conclusões acerca dos estudos analisados.

O presente estudo foi realizado em 4 etapas: formulação do problema, coleta do material, aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e apresentação dos resultados. Desse modo, norteado pela formulação do problema acerca da eficácia nos sintomas de agressividade, hiperatividade, depressão e insônia para melhorar a qualidade de vida do indivíduo com DA, foram realizadas buscas nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e do *Web of Science* entre os dias 25 e 30 de setembro de 2019. Utilizou-se, como descritores, as palavras-chave: Doença de Alzheimer, Canabidiol, Canabinóides e Delta-9-Tetrahydrocannabinol, baseados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sem recorte temporal.

Após esta busca inicial, foram encontrados 70 artigos que constituíram a nossa amostra. Em seguida, iniciou-se o processo de triagem, que aconteceu por meio da leitura dos títulos e resumos dos artigos presentes na amostra, dos quais eram selecionados os que tinham correlação direta com o tema do presente estudo. Em seguida, iniciou-se a aplicação dos seguintes critérios de inclusão: artigos completos, publicados em periódicos nacionais e internacionais em meio eletrônico, sem restrição de idioma e que tivesse correlação com os efeitos dos canabinóides CBD e THC na doença de Alzheimer. Dos 70 estudos encontrados, 44 foram excluídos por não terem relação com o tema e outros 14 por serem experimentais básicos (*in vitro e in vivo*). Posteriormente, 4 estudos foram excluídos, após serem lidos na íntegra, pois não apresentavam as repercussões do uso do CBD e THC nos sintomas de agressividade, hiperatividade, depressão e insônia. Assim, a elaboração do presente trabalho tem a colaboração de 8 artigos científicos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O uso terapêutico dos canabinóides em doenças do sistema nervoso central está em uma fase de ascensão importante no meio científico. Nesta perspectiva, os estudos associando esta terapêutica alternativa com a DA estão nas fases iniciais de planejamento, manuseio clínico e

de análises dos casos clínicos. Assim, ainda não há resultados conclusivos sobre a melhor abordagem terapêutica a ser utilizada, incluindo a dose, o regime de administração, a frequência e as correlações no que concerne à gravidade da patologia.

Neste estudo, a busca inicial resultou em um elevado número de artigos: 70. Entretanto, percebeu-se uma limitação muito maior nesta etapa da análise, uma vez que a ausência da palavras-chave “Delta-9-tetraidrocanabinol” (THC) nos artigos prejudicou a associação deste princípio ativo com os resultados clínicos esperados. Como resultado desta busca, a associação direta foi em relação ao seu isômero sintético, o “dronabinol”. Esta associação indireta modificou o curso da pesquisa: deixando de obter artigos relacionados ao THC, derivado da planta *Cannabis Sativa*, para coletar artigos relacionados ao Dronabinol, uma forma sintética. Assim, estes artigos foram excluídos da análise (n=7).

Somado a isso, apenas um artigo fez jus aos objetivos desta pesquisa, referenciando ao título do estudo. Este foi um artigo de revisão, publicado no ano de 2019, o que coloca em foco a importância de publicações na área (FILHO *et al.*, 2019).

Este artigo destaca contribuições do uso medicinal da planta *Cannabis Sativa* em diversas vertentes da pesquisa: estudos básicos (*in vitro e in vivo*) e clínicos. Entretanto, como o nosso foco foi a contribuição clínica direcionada para a qualidade de vida, nós filtramos estes dados do artigo (FILHO *et al.*, 2019). Assim, os artigos que comporam esta ênfase foram oriundos de três trabalhos de um pesquisador da área, entre os anos de 2015 e 2016.

Nos dois primeiros artigos, os autores fizeram alusão a dois estudos randomizados duplo-cego, buscando resultados da tolerância ao consumo do THC e os efeitos nos sintomas psiquiátricos em pacientes com a DA (AHMED *et al.*, 2014 apud FILHO *et al.*, 2019; Van Den ELSEN *et al.*, 2015 apud FILHO *et al.*, 2019). Com uso de doses e quantidades de acompanhamentos terapêuticos controlados, foi verificado que não houve interferência nos sintomas da doença. Entretanto, percebeu-se uma significativa tolerância e margem de segurança na administração das doses de THC, uma vez que os efeitos adversos foram semelhantes entre o grupo controle e o grupo experimental.

Na mesma óptica, mais um estudo clínico foi executado pelo mesmo autor (VAN DEN ELSEN *et al.*, 2016 apud FILHO *et al.*, 2019), que expôs os benefícios do uso do THC nos sintomas motores relacionados a doença de Alzheimer. Após a adequação da dosagem medicamentosa, foi verificado aumento da oscilação no equilíbrio estático, com os olhos fechados, aumento do comprimento da passada e da oscilação de tronco durante a marcha,

mas sem aumento das quedas. Adicionalmente, não foram observadas alterações no comportamento emocional do sujeito.

Neste sentido, é possível notar a importância de mais estudos controlados e longitudinais, com ênfase no uso de canabinoides para os pacientes com DA, abordando não só as características já estudadas como a cognição e memória, mas, focando nos distúrbios do comportamento e nas suas consequências para a melhora da qualidade de vida, na participação, na atividade e na interação social do indivíduo. Para além destas contingências é importante frisar que tal melhora na condição de vida do indivíduo também trará reflexos positivos na redução da sobrecarga do cuidador e, conseqüentemente, na qualidade de vida dele.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O processo de envelhecimento humano é contínuo e progressivo. Em doenças como o Alzheimer, por exemplo, esse processo se acentua cada vez mais, caso não haja controle precoce dos sintomas e nem preocupação com a melhora da qualidade de vida do indivíduo. Nesse sentido, o presente artigo visou destacar a importância de estudos direcionados para o uso de canabinoides na DA, direcionando a análise das repercussões do uso do THC e CBD nos sintomas comportamentais relacionados à agressividade, hiperatividade, depressão e insônia e, como consequência, melhora da qualidade de vida, tanto do indivíduo como dos seus cuidadores.

Mesmo na ausência de relatos referentes a melhora comportamental, nota-se a eficácia do uso de canabinoides no que concerne à biomecânica dos movimentos, melhorando, como consequência, a qualidade de vida do indivíduos e dos seus cuidadores.

Em decorrência do número restrito de artigos encontrados neste trabalho, faz-se necessária mais pesquisas longitudinais a respeito dos efeitos comportamentais de canabinoides, para, em um futuro próximo, ser possível associar estas substâncias como uma opção terapêutica eficaz e segura para estes pacientes, principalmente na esfera comportamental.

## REFERÊNCIAS

BASAVARAJAPPA BS, NIXON RA, ARANCIO O. Endocannabinoid System: Emerging Role from Neurodevelopment to Neurodegeneration. **Mini Rev Med Chem**. April, 2009; 9(4): 448–462. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739730/>.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE -Portaria Conjunta, Nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.

CAMPBELL VA, GOWRAN A. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids?. **British Journal of Pharmacology**. September 10, 2007; 152: 655–662. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2190031/>.

CHUNG, K.M. *et al.* Alzheimer's disease and the autophagic-lysosomal system. **Neuroscience letters**, 2018.

CUMMINGS JL. Neuropsychiatric and behavioral alterations and their management in moderate to severe Alzheimer disease. **Neurology** 2005; 65(suppl 3):S18–S24.

ENGELHARDT, E. *et al.* Tratamento da doença de Alzheimer: Recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivo Neuropsiquiatria**. v. 63, n.4, p.1104-1112, 2005

FILHO MFAC, *et al.* Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Rev Bras Neurol**. 2019; 55(2):17-32. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/biblio-1010037>.

FONSECA FR, *et al.* The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. **Alcohol & Alcoholism**. November 18, 2004; Vol. 40, No. 1, pp. 2–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739730/>.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Rev. psiquiatr. clín.** São Paulo, v. 32, n. 3, p. 137-148, June 2005. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010160832005000300006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010160832005000300006&lng=en&nrm=iso)>.

GRATÃO, A.C.M *et al.* Dependência funcional de idosos e a sobrecarga do cuidador. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 1, p. 137-144, 2013.

HOPER, T. T The ICF and dementia. **Seminars in speech and language**. Vol 28, No 4, 2007.

KOPPEL J, *et al.* Endocannabinoids in Alzheimer's disease and their impact on normative cognitive performance: a case-control and cohort study. **Lipids in Health and Disease**. 2009, 8:2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144193>.

MACCARRONE M, *et al.* Cannabinoids therapeutic use: what is our current understanding following the introduction of THC, THC:CBD oromucosal spray and others?. **Expert Review**

of **Clinical Pharmacology**. February 7, 2017; Vol. 10, pp. 443-455. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28276775>.

MARCHALANT Y, *et al.* Can the benefits of cannabinoid receptor stimulation on neuroinflammation, neurogenesis and memory during normal aging be useful in AD prevention?. **Journal of Neuroinflammation**, 2012; 9:10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3284401/>.

OMS - Organização Mundial da Saúde, CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde [Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para a Família de Classificações Internacionais, org.; coordenação da tradução Cassia Maria Buchalla]. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo - EDUSP; 2003.

RAMÍREZ BG, *et al.* Prevention of Alzheimer's Disease Pathology by Cannabinoids: Neuroprotection Mediated by Blockade of Microglial Activation. **The Journal of Neuroscience**. February 23, 2005; 25(8):1904 –1913. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6726060/>.

SMALL AS, MAYEUX R. **Doença de Alzheimer e demências relacionadas**. In: Rowland LP, editor. *Tratado de Neurologia*. 11<sup>nd</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. P. 715-19.<sup>1</sup>