

**Enfermagem: um estudo da fisiopatologia do Alzheimer e os seus tratamentos  
alternativos com células-tronco e cannabis**

**Nursing: a study of the physiopathology of Alzheimer's and its alternative treatments  
with stem cells and cannabis**

**Enfermería: un estudio de la fisiopatología del Alzheimer y sus tratamientos alternativos  
con células madre y cannabis**

Recebido: 11/11/2020 | Revisado: 13/11/2020 | Aceito: 15/11/2020 | Publicado: 17/11/2020

**Gabriel Reis de Melo Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0857-4925>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: [Brielmello1@gmail.com](mailto:Brielmello1@gmail.com)

**Gabriel Kettle Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-0087>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: [Kettlegabriel36@gmail.com](mailto:Kettlegabriel36@gmail.com)

**Kairo Alves Lopes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4062-0899>

Centro Universitário Fametro, Brasil

Email: [kalves.lopes98@gmail.com](mailto:kalves.lopes98@gmail.com)

**Luana Sampaio Rebelo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4221-9003>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: [luana.rebelo@hotmail.com](mailto:luana.rebelo@hotmail.com)

**Sandro Ricardo Figueiredo de Alencar**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3520-4954>

Centro Universitário Fametro, Brasil

Email: [sricardoalencar@gmail.com](mailto:sricardoalencar@gmail.com)

**Vinicius da Silva Serra**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-3123>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: [vinicius\\_serra@hotmail.com](mailto:vinicius_serra@hotmail.com)

**Graciane de Sousa Lopes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3615-9040>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: [gracilopess@hotmail.com](mailto:gracilopess@hotmail.com)

## **Resumo**

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que se caracteriza pela perda de sinapses, de neurônios cerebrais e por depósitos de fibrilas de peptídeos de beta-amilóide-extraneuronais, constituindo as placas senis, formando os emaranhados neurofibrilares. A metodologia consiste em um estudo de natureza descritiva com abordagem bibliográfica e exploratória, através de uma revisão de literatura. O objetivo geral consiste em analisar os aspectos relacionados aos tratamentos alternativos para Doença de Alzheimer (DA), os específicos descrevem os tratamentos com células-tronco (terapia celular), o uso do Canabidiol e fitoterápicos e a discussão sobre a aplicabilidade de tratamentos alternativos para a Doença de Alzheimer. Metodologia aplicada consistem em um estudo de natureza descritiva com abordagem bibliográfica e exploratória, por meio de uma revisão de literatura. Conforme os resultados das pesquisas, os tratamentos alternativos têm tido resultados positivos mediante os estudos realizados com a utilização de substância da Cannabis e a terapia celular (células-tronco) que geraram resultados positivos, os cientistas recomendam cautela, pois a complexidade da Doença de Alzheimer ainda demanda anos de pesquisa.

**Palavras-chave:** Doença De Alzheimer; Fisiopatologia; Medicamentos.

## **Abstract**

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that is characterized by the loss of synapses, brain neurons and deposits of fibrils of beta-amyloid-extraneuronal peptides, constituting the senile plaques, forming neurofibrillary tangles. With the growth of the elderly population mainly in Brazil, studies point out the public health concern regarding the growth of AD cases and the future of their treatment. The general objective is to analyze the aspects related to alternative treatments aimed at AD, the specific ones describe the treatments with stem cells (cell therapy), the use of Cannabidiol and herbal medicines and the discussion about the applicability of treatments alternatives to AD (Alzheimer's disease). Through studies conducted with the use of Cannabis substance and cell therapy (stem cells)

that have generated positive results, scientists recommend caution, as the complexity of AD still requires years of research.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Pathophysiology; Medications.

## Resumen

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por la pérdida de sinapsis, neuronas cerebrales y depósitos de fibrillas de péptidos beta-amiloide-extraneuronales, constituyendo las placas seniles, formando los enredos neurofibrilares. La metodología consiste en un estudio descriptivo con un enfoque bibliográfico y exploratorio, a través de una revisión de la literatura. El objetivo general es analizar los aspectos relacionados con los tratamientos alternativos para la enfermedad de Alzheimer (AD), los específicos describen los tratamientos con células madre (terapia celular), el uso de cannabidiol y medicamentos herbarios y la discusión sobre la aplicabilidad de tratamientos alternativos para la AD. Según los resultados de la investigación, los tratamientos alternativos han tenido resultados positivos a través de estudios realizados con el uso de la sustancia de cannabis y la terapia celular (células madre) que generaron resultados positivos, los científicos recomiendan precaución, porque la complejidad de la AD todavía requiere años de investigación.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer; Fisiopatología; Medicamentos.

## 1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva comum que tem sido estudada por cientistas há mais de um século. Foi nomeada pela primeira vez por Alois Alzheimer em 1906. Os sintomas da incluem a perda de memória e o prejuízo cognitivo causados por perdas significativas no número de neurônios nas regiões corticais e subcortical (HAYASHI et al 2020).

Conforme estudos da Organização das Nações Unidas (ONU), a população brasileira vem envelhecendo rapidamente, o Brasil é o oitavo país que mais contribui para o aumento da população mundial após a Índia, China, Paquistão, Nigéria, Estados Unidos, Bangladesh e Indonésia. Segundo os dados do IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, em 1999, a expectativa média de vida dos brasileiros que era de 70 anos, passou para 73,1 anos em 2009 – um aumento de 3,1 anos em uma década. Sendo 76,7 anos para as mulheres e 69,1 anos para os homens.

O censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) realizado em 2010 demonstrou 14,5 milhões de brasileiros com 60 anos ou mais. Eles representam 8,6% da população total, contra 7,3% em 1991. Projeção do IBGE mostra que o Brasil terá 216 milhões de habitantes em

2025, dos quais 32 milhões (14,8%) serão idosos. Em 2050, quando a expectativa de vida possivelmente alcançará 81,2 anos, serão 52 milhões de brasileiros idosos. Os números apresentados tornam-se mais expressivos quando se constata a relação diretamente proporcional que a DA mantém com o aumento da idade. Esses dados também são úteis para demonstrar a importância da doença no meio médico, alertando os planejadores de saúde para essa grave questão de saúde pública (Sayeg 2020).

Uma grande proporção da população idosa sofre de DA exacerbando a carga econômica associada ao envelhecimento da sociedade. Na verdade, o número de pacientes continua a crescer e estima-se que dobrará ou triplicará nas próximas décadas. Portanto, otimizar o tratamento para DA é de grande prioridade (Hayashi et al 2020).

Com o progresso científico relacionado às doenças neurodegenerativas, observou-se que os tratamentos alternativos como o uso de células-tronco e a substância Canabidiol (CBD) em fármacos e alguns fitoterápicos conforme relatos científicos demonstram uma possibilidade maior de controle da DA (Eitelven et al 2017; Russo 2018 & Cassano et al, 2020).

Dado o presente pesquisa possui a seguinte temática: “Enfermagem: Um estudo da fisiopatologia do Alzheimer e os seus tratamentos alternativos com células-tronco e Cannabis”. O tema proposto foi escolhido, com o intuito de aprofundar os estudos sobre a DA, visto que no Brasil, o Alzheimer está entre as dez maiores causas de morte e é um problema que afeta 1,2 milhão de pessoas (Huang, 2018).

Investigações concernentes a novas escolhas terapêuticas, que utiliza plantas medicinais para promover a cura de sintomas de doenças. O uso destas substâncias está aumentando, pois os efeitos colaterais dos fármacos têm sido questionados pela população promovendo a busca de alternativas consideradas menos agressivas Santos (2013) apud Santana et al (2018, p. 6).

A terapia com células-tronco, conforme estudos é promissora, podendo significar a prevenção e a cura de doenças como a de Alzheimer, além de repor tecidos lesados ou destruídos (Eitelven et al 2017).

Estudos contemporâneos demonstram a eficácia do CBD que é um derivado da Cannabis Sativa, como agente neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante como um tratamento promissor contra a DA (de Almeida Camargo Filho et al, 2019).

Objetivo geral é analisar os aspectos relacionados aos tratamentos alternativos voltados para a DA. Aponta-se que os objetivos específicos são: descrever os aspectos relacionados ao tratamento com células-tronco, o uso do *Canabidiol* e Fitoterápicos, demonstrar pesquisas recentes sobre tratamentos além dos fármacos convencionais, discutir sobre a aplicabilidade de tratamentos alternativos para a doença de Alzheimer.

## 2. Metodologia

Para a elaboração da presente pesquisa, foi realizado um estudo de natureza descritiva com abordagem bibliográfica e exploratória, por meio de uma revisão de literatura sobre a temática “Enfermagem: Um estudo da fisiopatologia do Alzheimer e os seus tratamentos alternativos com células-tronco e Cannabis”.

A pesquisa descritiva é aquela que tem como objetivo primordial a descrição das características de determinada população ou fenômeno ou o estabelecimento de relações entre variáveis (GIL 2008).

Com base na pesquisa bibliográfica, que segundo Rodrigues (2007), é a busca por informações e dados disponíveis em outras publicações, como em artigos nacionais ou internacionais, teses e materiais disponibilizados na internet, sendo esta realizada por outros pesquisadores.

A pesquisa bibliográfica, seguido da verificação e de análise das teorias que nortearam a respectiva elaboração, desse trabalho, de modo que facilite a compreensão da fisiopatologia da DA e a descrição dos fármacos utilizados no tratamento do paciente.

Os estudos incluídos foram: estudo publicado com menos de 10 anos; estudo em idiomas português, espanhol e inglês; estudo disponível de forma gratuita e na íntegra; e estudos relacionados ao objetivo proposto. Os estudos excluídos da amostra foram: Estudos repetidos e incompletos e Pesquisa não publicada no período de 2010 a 2020.

Os descritores usados foram: Doença De Alzheimer, Fisiopatologia, Medicamentos, *Enfermedad de Alzheimer*, *Fisiopatología*, *Medicamentos*, *Enfermedad de Alzheimer*, *Fisiopatología*, *Medicamentos*.

## 3. Revisão da Literatura

### 3.1 História da doença do Alzheimer

Em novembro de 1901 o neurologista alemão Alois Alzheimer examinou pela primeira vez Auguste Deter, uma mulher de 51 anos, numa instituição de doenças mentais em Frankfurt, o doutor Alzheimer definiu o problema como Demência Pré-senil. As condições de Auguste se deterioraram em poucos anos e culminaram com sua morte em abril de 1906, foi então realizada a autópsia em seu cérebro onde constatou-se atrofia principalmente no córtex, a fina camada externa que recobre a massa cinzenta, relacionada com a memória. (CIP BRASIL, 2016).

Segundo Andrade & Fernandes (2017) além de prejudicar o funcionamento biológico do indivíduo, a DA pode ser considerada uma doença social, uma vez que a falta de

conhecimento sobre as condições gerais da doença acarreta preconceitos que atingem a família do doente, causando um ônus crescente sobre o idoso e a família, além de representar enorme custo financeiro para o sistema de saúde.

Diante deste aspecto social, cabe ressaltar que o desconhecimento do processo da doença, gera ansiedade aos familiares e preconceito diante da situação do doente como também representar um custo financeiro para a saúde pública.

### **3.2 Fisiopatologia da doença do Alzheimer**

São observadas alterações neuropatológicas e bioquímicas específicas. Essas alterações incluem emaranhados neurofibrilares e placas senis ou neuríticas (Placas que se alojam nos neurônios). Ocorre lesão nos neurônios principalmente no córtex cerebral, que resulta em diminuição do tamanho do encéfalo. Alterações semelhantes são encontradas no tecido cerebral normal de idosos, porém em menor grau. As células que utilizam a acetilcolina são afetadas principalmente pela doença. Em nível bioquímico, observa-se diminuição da enzima ativa na produção de acetilcolina, que está especificamente envolvida no processamento da memória (Brunner & Suddarth, 2015).

Os dados neuropatológicos mais relevantes em paciente de DA são a presença de atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, perdas neuronais e sinápticas envolvendo vários sistemas de neurotransmissão, presença de placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e massas neurofibrilares intracelulares, formadas principalmente pela proteína tau. Apesar de ser possível a presença destas alterações no cérebro de idosos saudáveis, os sintomas não são observados conjuntamente e nem com a mesma intensidade do que em pacientes acometidos pela DA. O falecimento costuma ocorrer entre 6 a 13 anos após o início da doença, geralmente por uma complicação da imobilidade ou por embolia pulmonar e pneumonia (De Falco et al, 2016).

### **3.3 Progressão da doença de Alzheimer**

Não há consenso entre os especialistas sobre qual das alterações anatômicas, os emaranhados ou as placas, é mais importante para o desenvolvimento dessa forma de demência. Mas há evidências de que a progressão dos emaranhados é mais crucial do que a das placas da proteína beta-amiloide para determinar a gravidade clínica do Alzheimer. Não é

novidade a constatação de que o núcleo dorsal da rafe apresenta emaranhados neurofibrilares no Alzheimer (Grinberg et al 2018).

No entanto, a ciência acreditava que as lesões nesse ponto do tronco cerebral surgiam depois, e não antes, de setores do córtex terem sido acometidos pelas alterações típicas da doença. Na verdade, não se dava muita importância a essa parte do cérebro nos exames patológicos que buscavam alterações anatômicas associadas a demências. Até esse novo trabalho dos brasileiros e alemães ninguém que trabalhava com Alzheimer olhava para o tronco cerebral, tal descoberta é um grande mérito para o estudo (Grinberg et al 2018).

### **3.3.1 Estágios da DA**

A DA evolui em diversas fases, Na fase leve ou inicial o paciente apresenta perda de memória para fatos recentes, dificuldades com cálculos, dificuldade em concentrar-se ou atenção reduzida, problema em dar continuidade a uma conversa, alterações na orientação temporal e espacial, depressão, mudança de humor, abandono das atividades habituais, diminuição da capacidade para realizar tarefas complexas como planejar um jantar para convidados, pagar contas ou manejar finanças (Terra & Gomes, 2015).

Fase moderada: Existe o agravamento progressivo das alterações da memória. Todos os domínios cognitivos estão afetados com prejuízos em todas as atividades instrumentais da vida diária (Terra & Gomes, 2015).

Fase severa: A memória fica gravemente afetada, até mesmo a remota, pelo fato de haver uma deterioração de todos os domínios cognitivos, o que leva o portador da doença a necessitar de auxílio para todas as atividades básicas da vida diária (Terra & Gomes, 2015).

### **3.4 Tratamento**

As diretrizes estabelecidas na farmacologia e terapias para o tratamento de DA podem ser resumidas como inibição de degradação do ACh ou bloqueio de receptores de glutamato. Assim reduzindo a atividade glutamatérgica. Isso tem o objetivo de aprimorar atividade coligenérgica e diminuindo a hiperatividade da excitação do neurotransmissor glutamato no córtex e hipocampo. Assim, os medicamentos comumente usados na clínica atual, na prática são inibidores da acetilcolinesterase (IACHEs): Donepezil, Galantamina e Rivastigmina, que podem ser usadas sozinhas ou em combinação com Memantina, um antagonista de NMDA

receptores que também podem ser usados sozinhos, dependendo do estágio da doença. No entanto, os agentes farmacológicos até agora disponíveis, pois a terapia medicamentosa não foi comprovada para modificar o curso da doença, uma vez que só são eficazes para sintomas tratamento (Cazarim et al, 2016).

### **3.4.1 Medicamentos que atuam sobre o metabolismo da acetilcolina**

Objetivando a otimização da atividade colinérgica, o tratamento atual para DA nos estágios leves a moderados consistem na inibição das enzimas acetilcolinesterase e butilcolinesterase responsáveis pelos mecanismos de metabolização da acetilcolina. Como visto na hipótese colinérgica, as pessoas que sofrem de DA apresentam níveis baixos de acetilcolina, um importante neurotransmissor. Os inibidores da acetilcolinesterase (AChE), retardam a degradação metabólica da acetilcolina, otimizando a disponibilidade deste substrato para a comunicação entre as células. Isto auxilia no retardo da progressão da disfunção cognitiva e pode ser eficaz para alguns pacientes nos estágios inicial e intermediário da doença. Atualmente existem h quatro medicamentos pertencentes a esta classe, aprovados pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos americana (FDA - do inglês, *Food and Drug Administration*): Tacrina, Donepezila, Rivastigmina e Galantamina. Esses tratamentos foram liberados para sintomas leves a moderados de DA e, dentre eles, somente a Donepezila foi aprovada para o tratamento de sintomas severos, em 2006. Os inibidores de AChE aprovados para o tratamento da DA (De Falco et al 2016).

A Tacrina (nome comercial: Cognex®) foi aprovada em 1993. Os efeitos colaterais mais comuns são prisão de ventre, diarreia, gases, perda de apetite, dores musculares, náuseas, dor de estômago, nariz entupido, vômitos, perda de peso, e possível hepatotoxicidade. Devido a esses efeitos secundários, a Tacrina não é mais comercializada (De Falco et al 2016).

A Donepezila (nome comercial: Aricept®) foi aprovada em 1996. Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, tonturas, perda de apetite, dores musculares, náuseas, cansaço, problemas para dormir, vômitos e perda de peso. Um estudo de 2005 sugere que esse fármaco pode retardar, levemente, a progressão do MCI associado à DA Durante o primeiro ano desse estudo, de um total de três anos, pessoas com MCI tratadas com Donepezila tiveram risco reduzido de progressão para DA em comparação com participantes que tomaram vitamina E ou um placebo. No entanto, não houve diferença entre os três grupos após o fim do estudo, exceto para aqueles que apresentavam o gene ApoE4. O efeito da Donepezila durou, portanto,

de dois a três anos para estes participantes. Estudos anteriores indicam que indivíduos que possuem o gene ApoE4 apresentam maior chance de desenvolver DA do que a população em geral (De Falco et al 2016).

A Rivastigmina (nome comercial: Exelon®) foi aprovada no ano 2000, este fármaco impede a degradação da acetilcolina, inibindo a acetilcolinesterase e também a butirilcolinesterase (BuChE), uma colinesterase que desempenha papel menor na degradação de acetilcolina no corpo humano. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, diarreia, vômitos, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, tontura, sonolência e dor de estômago. Em 2007, a FDA aprovou o Exelon®Patch, um sistema transdérmico de Rivastigmina, para liberar esta medicação por meio de um adesivo para a pele como uma alternativa à cápsula oral (De Falco et al 2016).

A Galantamina (nome comercial: Razadyne®) foi aprovada em 2001. Esse fármaco impede a degradação da acetilcolina e estimula os receptores nicotínicos a liberar maiores quantidades desse neurotransmissor no cérebro. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso, tontura, dor de cabeça e cansaço (Iuvone et al, 2004).

Os antagonistas de receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA), A Memantina, nome comercial: Namendafoi o primeiro fármaco aprovado pela FDA para tratar os sintomas de DA moderada a severa, sendo também o primeiro e, por enquanto, o único representante da classe dos antagonistas de receptores de NMDA. Ela regula a atividade do glutamato, que é liberado em grandes quantidades por células danificadas pela DA e por alguns outros distúrbios neurológicos (De Falco et al 2016).

De acordo com as citações a utilização da Tacrina, Donepezila, Rivastigmina, Galantamina e a Memantina são os fármacos mais comuns utilizados no tratamento da DA.

#### **4. Resultados e Discussão**

O quadro 1 é relativo às pesquisas realizadas sobre o uso da substância da Cannabis, o CBD e o estudo da terapia celular (células-tronco) no tratamento da DA. As informações foram organizadas por autores, título, ano, idioma, plataforma e resultados.

**Quadro 1** – Estudo usado na pesquisa.

N	AUTOR	TÍTULO	ANO	IDIOMA	PLATAFORMA	RESULTADOS
1	Amemori, Takashi; Jandelova, Pavla; Ruzicka, Jiri; Urdzikova, Lucia M.; Sukova, Eva.	Alzheimer's Disease: Mechanism and Approach to Cell Therapy	2015	Inglês	International Journal Molecular Sciences	Descreve as descobertas recentes sobre o tratamento com a terapia celular e seus efeitos e a cautela na utilização do método em modelos animais em comparação com pacientes humanos.
2	Camargo Filho, Marcelo F. De A; Romanini, Aline P. Pyrich, Beatriz C. Pedri, Érica; Fontoura, Giovanna C. Zorrer, Luís A. Gonçalves, Vitoria D. M. De A.; Gianini, Viktor C. M.; Muller, Juliane C.	Canabinoides Como uma Nova Opção Terapêutica nas Doenças de Parkinson e de Alzheimer: Uma Revisão de Literatura	2019	Português	Revista Brasileira de Neurologia Scielo.	Os resultados dos estudos trazidos nesta revisão mostram um possível potencial de aplicabilidade terapêutica dos derivados da Cannabis em pacientes acometidos com DA.
3	Cassano, Tommaso; Villani, Rossana; Pace, Lorenzo; Carbone, Antonio. Vidyasagar Naik B.; Orkysz, Stanislaw; Avolio, Carlo; Serviddio, Gaetano	From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases.	2020	Inglês	Frontiers Pharmacology	Esta pesquisa forneceu evidências de que o CBD fitocanabinoide não psicoativo poderia ser uma ferramenta farmacológica potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas; seu excelente perfil de segurança e tolerabilidade em estudos clínicos o torna um agente terapêutico promissor.
4	CAZARIM, Maurílio De S.; MORIGUTI, Julio C.; OGUNJIMI, Abayomi T.; PEREIRA, Leonardo R. L.	Perspectives for treating Alzheimer's disease: a review on promising pharmacological substances	2016	Inglês	São Paulo Medical Journal. Scielo	A partir dos resultados deste estudo, não existem drogas promissoras capazes de fornecer eficácia e segurança. Essas drogas provavelmente seriam eficazes para alguns tipos de DA, mas não podem não o curso da doença.
5	Eitelven, Tatiane; Menin, Rosiendi P.; Fusiger, Keli C.; Benvenuti, Viviane; Zanini, Jéssica; Caumo, Cedenir R.; Balestrin, Raquel C.	Aplicações Biológicas de Células-Tronco Benefícios e Restrições.	2017	Português	Revista Interdisciplinar de Ciência Aplicada. Vol 2 n. 03	Benefícios da utilização das células-tronco em doenças neurodegenerativas.
6	Esposito G., Scuderi C., Valenza	Cannabidiol Reduces Aβ-	2011	Inglês	Journal Ipone Free article	O CBD demonstrou uma capacidade de reduzir

	M., Togna G. I., Latina V., De Filippis D.	induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis Through PPAR $\gamma$ Involvement.			Pub Med Google Scholar	profundamente a astrogliose reativa e de garantir proteção neuronal direta e indireta na neuroinflamação / neurodegeneração induzida por A $\beta$ . Atualmente, os resultados do presente estudo lançam alguma luz sobre a questão e enquadram o CBD como um novo ativador PPAR $\gamma$ .
7	Giudetti A. M., Salzet M., Cassano T. (2018). Oxid. Medical Cell]	Oxidative stress in aging brain: nutritional and pharmacological interventions for neurodegenerative disorders.	2018	inglês	Oxid.Medical Cell Longev. Article free Pub Med Google Scholar	A descoberta de novas moléculas naturais úteis para o tratamento / prevenção de doenças neurodegenerativas para novas estratégias de tratamento.
8	Gugliandolo, A. Pollastro, F. Grassi, G. Bramanti, P.; Mazzoni,	In vitro Model of Neuroinflammation: Efficacy of Cannabigerol, a Non-psychoactive Cannabinoid	2018	Inglês	Oxid.Medical Cell Longev. Article free Pub Med Google Scholar	Resultados estão de acordo com estudos anteriores que mostraram os efeitos benéficos e a atividade antiinflamatória do CBG (Cannabigerol) e seus derivados.
9	Hayashi, Yoshito; Lin Huan-Ting; Lee, Cheng-Che; Tsai Kuen-Jer.	Effects of neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease models.	2020	Inglês	Journal Biomed Science. Published online <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986162/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986162/</a>	Vários modelos animais foram estabelecidos e cada um tem suas próprias vantagens. Nenhum deles replicou com sucesso o complexo microambiente do cérebro humano ou as condições fisiopatológicas precisas da DA.
10	Hampson A. J., Grimaldi M., Axelrod J., Wink D.	Cannabidiol and (-) $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants.	2008	Inglês	National Academic Science U S A PMC free article PubMed Google Scholar	As propriedades antioxidantes dos canabinóides sugerem um uso terapêutico como agentes neuroprotetores, e as propriedades particulares do canabidiol o tornam um bom candidato para tal desenvolvimento.
11	Iuvone, T., Esposito G., Esposito R., Santamaria R., Di Rosa M., Izzo A. A.	Neuroprotective Effect of Cannabidiol, a Non-psychoactive Component from Cannabis Sativa, on $\beta$ -amyloid-induced Toxicity in PC12 Cells.	2014	Inglês	Journal Neurochemical Pub Med Google Scholar	O Canabidiol exerce uma combinação de efeitos neuroprotetores, antioxidantes e antiapoptóticos contra a toxicidade do peptídeo beta-amilóide, e que a inibição do aparecimento da caspase 3 de seu precursor inativo, pró-caspase 3, pelo canabidiol está envolvido na

						sinalização caminho para essa neuroproteção.
12	Martín-Moreno A. M., Reigada D., Ramírez B. G., Mechoulam R., Innamorato N., Cuadrado A., Et Al.	Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease.	2011	Inglês	Molecular Pharmacology Pub Med Free Article Google Scholar	Os canabinoides têm se mostrado agentes promissores para o tratamento de diferentes condições neurodegenerativas. Em particular, agentes desprovidos de efeitos psicoativos, mediados exclusivamente pela interação do receptor CB1, seriam interessantes para sua tradução na Clínica.
13	Russo, Ethan B.	Cannabis Therapeutics and The Future of Neurology.	2018	Inglês	Revista Frontiers Integrative in Neuroscience 2018, 12:51 doi: 10.3389/fnint.2018.00051	Benefício marcante foi relatado na economia de drogas neurolépticas, diminuição da agitação, aumento do apetite, agressão, qualidade do sono, humor objetivo, demandas de cuidados de enfermagem, automutilação e controle da dor.
14	Sadat Poor Seyyed Omid; Salehi Zarah; Rahban Dariush; Salimi, Ali. International.	Manipulated Mesenchymal Stem Cells Applications in Neurodegenerative Diseases.	2020	Inglês	Journal of Stem Cells 13(1): 24–45. Published online 2020 Feb 29. doi: 10.15283/ijsc.19031	O uso de células-tronco mesenquimais tem apresentado bons resultados. As MSCs são células multipotentes que possuem habilidades de autorrenovação, neuroprotetoras e regenerativas e podem se diferenciar em vários tipos de células.
15	Santana, Jucinélia Dias; Dourado, Suzy Hellen A.; Bieski, Isanete G.C.. 1 N. 1 Ago	Potencial das Plantas Mediciniais no Tratamento de Doença de Alzheimer com Ênfase em Curcuma Longa.	2018	Português	Revista Saúde Viva Multidisciplinar da Ajes: Vol. \ Dez. 2018. Faculdade Noroeste do Mato Grosso, Julna MT.	A implementação da fitoterapia na prevenção, tratamento da DA, agrupando resultados muito satisfatórios com plantas medicinais e fitoterápicos utilizando de forma correta.
16	Yuan Ma; Man-Wen Yang; Jian-Wei Yue; Jun-Zong Chen; Mei-Wen Yang; Xuan Huang; Lian-Lian Zhu; Fen-Fang Hong; Shulong, Yang.	Therapeutic Effects of Natural Drugs on Alzheimer's Disease.	2019	Inglês	Frontiers in Pharmacology. 2019; 10: 1355. Published online 2019 Dec 4. doi: 10.3389/fphar.2019.01355	As vantagens dos medicamentos naturais são o efeito curativo moderado e poucos efeitos colaterais, que se tornaram um ponto importante para o tratamento da DA.

Fonte: Autores (2020).

Conforme estudos apresentados anteriormente relatando os fármacos mais comuns utilizados no tratamento da DA, serão relatados os tratamentos promissores incluindo a substância extraída da Cannabis, o CBD que vem revolucionando a terapia com a DA pelos seus resultados satisfatórios, como também a terapia celular (células-tronco) como possibilidade futura de combater a DA (Ma et al, 2019).

Para Cazarim et al (2016), apenas 30% dos compostos estudados com o objetivo de tratar a DA são moléculas com mecanismos de ação que está diretamente ligada relacionada com as moléculas que a causa, ou seja, moléculas que são capazes de modificar o curso do doença, alguns estudos apresentaram novos mecanismos biomoleculares ligados à fisiopatologia de DA, que poderia se tornar possíveis alvos terapêuticos dentro do tratamento para esta doença. Muitos deles Dentro desse percentual, quase 90% não têm um alvo terapêutico claro, enquanto cerca de 10% são direcionados para alvos alternativos que requerem mais elucidação sobre sua associação.

A análise realizada por Cazarim demonstra que existem medicamentos alternativos, mas que ainda precisam ser elucidadas as suas associações.

Para De Falco (2016), Santos (2016) e Santana et al (2018), o uso de Fitoterápicos têm um futuro promissor no tratamento da DA inclusive com pesquisas do exterior e no Brasil, de acordo com Yun Ma (2019), enfatiza que a baixa presença de efeitos colaterais e o efeito curativo moderado é uma das vantagens dos medicamentos naturais, pois eles agem sobre as (proteínas A $\beta$  e Tau); o stress oxidativo (SO); e nos fatores neuroinflamatórios, neurônios colinérgicos e lesão por acetilcolina, aliviando os sintomas.

Porém Yun Ma (2019) afirma que o uso combinado com outros medicamentos precisa de mais pesquisas e confirmação científica. Para Camargo Filho et al (2019) as substâncias de origem natural como o CBD conforme estudos aplicados em camudongos preveniu a neurotoxicidade e a hiperfosforilação da proteína *tau*, e promoveu neurogênese no hipocampo de ratos que foram submetidos a inoculação de peptídeo humano  $\alpha\beta$  no líquido cerebrospinal. Tais achados favorecem o uso terapêutico de CBD na terapia de DA. Esta experiência abre a possibilidade da terapêutica em humanos, onde autores como Hampson et al. (1998), Esposito et al. (2011), Russo (2018), Giudetti et al. (2018) apud Cassano et al (2020) e Gugliandolo et al. (2018) cujos estudos destacam as propriedades terapêuticas do CBD contra a DA.

Russo (2018) relata que nos Estados Unidos, na Califórnia após o uso do CBD em pacientes, foi percebida a queda no consumo de drogas neurolépticas, onde houve uma diminuição da agitação, o aumento do apetite, menor agressividade, qualidade de sono, humor

objetivo, menor demanda de cuidados de enfermagem, menor automutilação e controle da dor. O autor sugere práticas como exercícios aeróbicos associado a uma dieta rica em ácidos graxos, ômega 3 e suplementos a base de CBD como medida preventiva para a DA haja vista os resultados positivos obtidos com essa substância; autores como Martín-Moreno et al (2011) apud Cassano (2020) também defendem o uso do CBD.

Para Amemori et al (2015), evidências crescentes mostraram que o tratamento bem-sucedido de doenças neurodegenerativas, incluindo DA, pode ser alcançado por meio do uso de células-tronco. Uma pesquisa pelos termos “Doença de Alzheimer” e “células-tronco”, resulta em mais de 1000 artigos no PubMed. a terapia celular pode oferecer uma oportunidade para tratar a DA ou retardar a sua progressão, sendo capaz de lidar com vários fatores envolvidos em sua patogênese de uma só vez. Os efeitos benéficos dos mecanismos parácrinos que reduzem a superprodução de citocinas pró-inflamatórias e induzem imunomodulação e diferenciação multilinhagem (ou diferenciação específica condicionada), que também é feita pelas próprias células transplantadas, são considerados muito úteis para o tratamento da DA.

Segundo Omid Sadat Poor et al (2020), os resultados obtidos com a terapia com células-tronco na DA são normalmente dependentes dos tipos e fontes de células-tronco mesenquimais (MSCs). As células-tronco mesenquimais exercem seus efeitos terapêuticos por meio de quatro mecanismos principais que são: 1) restaurando os neurônios degenerados; 2) neuroproteção por meio de fatores secretados; 3) exercer efeitos imunomoduladores sobre as células responsáveis pelo desenvolvimento da doença; e 4) proliferação das células endógenas. Diante destas questões comprova-se a complexidade da DA por ser multifatorial.

Para Hayashi et al (2020), experimentos com vários modelos animais foram estabelecidos e cada um tem suas próprias vantagens. Nenhum deles replicou com sucesso o complexo microambiente do cérebro humano ou as condições fisiopatológicas precisas da DA, conseqüentemente, é um desafio caracterizar precisamente os efeitos benéficos das células-tronco neurais endógenas (NSCs) na DA. No entanto, tem sido consistentemente demonstrado que o transplante de células-tronco neurais endógenas (NSCs) traz alguns efeitos positivos, embora os mecanismos permaneçam obscuros.

Segundo Hayashi et al (2020) o tratamento curativo provavelmente depende de um diagnóstico suficientemente precoce para evitar mais morte celular e deterioração cerebral. Uma combinação de transplante de células-tronco neurais endógenas (NSC) juntamente com a administração de medicação aprovada existente e prevenção de agregação adicional de A $\beta$  pode ser a forma mais eficaz. É importante notar que, embora a melhora comportamental ou

cognitiva seja interpretada como resultados positivos, ela pode ser frequentemente mal interpretada como parada permanente ou mesmo reversão da progressão da DA e simplesmente fornece algumas pistas para o tratamento futuro, portanto, o foco deve mudar para como sustentar tais fenômenos e combinar tratamentos diferentes que podem dar origem a tais resultados.

Conforme a análise de Hayashi, a terapia com células-tronco apesar de apresentar resultados promissores ainda não resolveu de fato a complexidade da DA, segundo ele é necessário mais pesquisas porque ainda não se sabe ainda como paralisar a doença ou regredi-la, porém tais estudos demonstram o progresso das pesquisas para associar a terapia celular com outros tratamentos para que no futuro se obtenha resultados mais expressivos.

Nos Estados Unidos, a fabricação e o uso do derivado da *Cannabis Sativa* têm sido empregado no tratamento da DA. No Brasil, a partir de janeiro de 2020 o governo flexibilizou a importação do medicamento apenas com a prescrição médica, anteriormente era necessário o laudo médico e termo de consentimento. Porém o custo da medicação é alto, cerca de R\$ 1.200,00 mensal e a espera é em torno de 75 dias. Em 2019 a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) proibiu o uso do CBD no tratamento da DA, afirmando que se deve ter cautela com experimentações de novas condutas em cenários que não os de pesquisa, principalmente em indivíduos vulneráveis, como os acometidos pela DA (SBGG 2019).

Porém em 2020 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (Anvisa) autorizou a prescrição do medicamento RSHO para o tratamento de um paciente portador da DA. Foi a primeira vez que o medicamento, um óleo de cânhamo rico em CBD e produzido pela HempMeds Brasil, será utilizado no tratamento da doença no país, a decisão vem quase dois anos depois que a HempMeds Brasil se tornou a primeira empresa a oferecer produtos legais de Cannabis medicinal para o Brasil, depois de receber a aprovação de importação para os portadores da doença (SINCOFARMA 2020).

Tal realidade demonstra que a partir de 2020 no Brasil os experimentos realizados por cientistas citados anteriormente resultaram na adoção do tratamento com o CBD como medicamento promissor para a DA. Quanto à terapia celular (células-tronco) em face do que foi obtido até o momento, deve-se aguardar por mais descobertas que possam não apenas minimizar os sintomas da doença, mas que de fato possa curá-la.

## 5 Considerações Finais

Conforme a análise realizada sobre a DA chega-se ao breve entendimento que se trata de um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais, que geralmente se apresenta na terceira idade, considerada faixa etária dos sessenta anos acima.

A prevalência da população de idosos para os próximos anos é elevada principalmente no Brasil, segundo os dados estatísticos, e com o crescimento das doenças neurodegenerativas como a DA (Doença de Alzheimer), torna-se um assunto de saúde pública onde medidas de intervenção como tratamentos promissores deverão ser uma constante na área da saúde.

Além dos tratamentos com fármacos tradicionais para a DA, foi apresentada alternativas de tratamentos com estudos internacionais enfatizando a importância de substâncias naturais extraídas de plantas como a Cannabis onde o CBD alvo de testes em laboratórios tem apresentado resultados surpreendentes, inclusive testados em pacientes nos Estados Unidos cuja resposta em relação a redução de sintomas como agressividade, insônia, além da recuperação cognitiva gerou uma esperança na comunidade científica demonstrando que estão na diretriz certa para decifrar a complexidade da DA.

Outra pesquisa que despertou interesse entre os pesquisadores foi o tratamento com células-tronco, onde foi percebida uma melhora relativa em experimentos de laboratórios realizados em animais, cujos testes estão à procura de uma reação semelhante a um cérebro humano, mas os resultados colhidos até então demonstram que esta terapia promete resultados surpreendentes no tratamento da DA.

De acordo com os relatos apresentados, o uso da substância da Cannabis, o CBD utilizado nos medicamentos contra a DA, apresenta resultados positivos no que diz respeito a sintomas da doença, assim como a terapia celular, porém vale ressaltar que os cientistas ainda estão em estudos para decifrar a complexidade da DA onde buscam soluções não apenas para minimizar os sintomas, mas para curar e reestruturar os tecidos nervosos afetados, o que segundo eles ainda demandarão anos de pesquisa.

## Referências

Amemori, T., Jendelova, P., Ruzicka, J., Urdzikova, L. M., & Sykova, E. (2015). Alzheimer's disease: mechanism and approach to cell therapy. *International journal of molecular sciences*, 16(11), 26417-26451.

Barros, M., Zamberlan, C., Gehlen, M. H., Rosa, P. H. D., & Ilha, S. (2020). Oficina de sensibilização ao acadêmico de enfermagem sobre o idoso com doença de Alzheimer: contribuições ao ensino. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 73.

Fernandes, J. D. S. G., & Andrade, M. S. D. (2017). Revisão sobre a doença de alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 18(1), 131-140.

Brunner S. R. & Suddarth, Pl, V. (2015). Manual de enfermagem médico-cirúrgica / revisão técnica Sonia Regina de Souza; tradução PatriciaLydieVoeux. – 13. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

de Almeida Camargo Filho, M. F., Romanini, A. P., Pyrich, B. C., Pedri, E., Correa, G., Fontoura, L. A. Z., ... & Centeno, J. (2019). Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Neurologia*, 55(2), 17-32.

Cassano, T., Villani, R., Pace, L., Carbone, A., Bukke, V. N., Orkisz, S., ... & Serviddio, G. (2020). From Cannabis sativa to Cannabidiol: promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11.

Cazarim, M. D. S., Moriguti, J. C., Ogunjimi, A. T., & Pereira, L. R. L. (2016). Perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sobre substâncias farmacológicas promissoras. *Sao Paulo Medical Journal*, 134(4), 342-354.

CIP-Brasil. Guia Minha Saúde Especial: Alzheimer. (2016). 10 ed. São Paulo: On Line 2016.

Falco, A. D., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey, N. A. (2016). Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, 39(1), 63-80.

Eitelven, T., Menin, R. P., Fusiger, K. C., Benvenuti, V., Zanini, J., Caumo, C. R., & Balestrin, R. C. (2017). Aplicações biológicas de células-tronco: benefícios e restrições. *Revista Interdisciplinar de Ciência Aplicada*, 2(3), 16-25.

Esposito, G., Scuderi, C., Valenza, M., Togna, G. I., Latina, V., De Filippis, D., ... & Steardo, L. (2011). Cannabidiol reduces A $\beta$ -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR $\gamma$  involvement. *PloS one*, 6(12), e28668.

Gil, A. C. *Métodos e Técnicas de Pesquisa*. (2008). Ed. Atlas S.A., São Paulo.

Giudetti A. M., Salzet M., Cassano T. (2018). Oxidative stress in aging brain: nutritional and pharmacological interventions for neurodegenerative disorders. *Oxid. Medical Cell Longev*. 2018

Gugliandolo, A., Pollastro, F., Grassi, G., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2018). In Vitro Model of Neuroinflammation: Efficacy of Cannabigerol, a Non-Psychoactive Cannabinoid. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 1992.

Grinberg, L.T. (2018) O núcleo dorsal da rafe mostra alterações neurofibrilaresfosfo-tau antes da região transentorrinal na DA. Um início precoce? *Boletim Pesquisa FAPESP*, dez.

Hayashi, Y., Lin, HT, Lee, CC e Tsai, KJ (2020). Efeitos do transplante de células-tronco neurais em modelos de doença de Alzheimer. *Journal of biomedical science* , 27 (1), 29.

Hampson, A. J., Grimaldi, M., Axelrod, J., & Wink, D. (1998). Cannabidiol and (-)  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95 (14), 8268-8273.

Huang, J. (2018) Doença de Alzheimer. Manual MSD. Acesso em: 10/09/2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/del%C3%ADrio-e-dem%C3%A2ncia/doen%C3%A7a-de-alzheimer>

IPCT – Instituto De Pesquisas Com Células Tronco. Uma Nova Ferramenta derivada de Células-Tronco para o Estudo de Doenças Cerebrais. (2019). Acesso em: 09\09\2020. Disponível em: <http://celulastroncors.org.br/uma-nova-ferramenta-derivada-de-celulas-tronco-para-o-estudo-de-doencas-cerebrais/>

Iuvone, T., Esposito, G., Esposito, R., Santamaria, R., Di Rosa, M., & Izzo, A. A. (2004). Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on  $\beta$ -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Journal of neurochemistry*, 89(1), 134-141.

Martín-Moreno, A. M., Reigada, D., Ramírez, B. G., Mechoulam, R., Innamorato, N., Cuadrado, A., & de Ceballos, M. L. (2011). Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease. *Molecular pharmacology*, 79(6), 964-973.

Russo, E. B. (2018). Cannabis therapeutics and the future of neurology. *Frontiers in integrative neuroscience*, 12, 51.

Omid Sadatpoor, S., Salehi, Z., Rahban, D., & Salimi, A. (2020). Manipulated Mesenchymal Stem Cells Applications in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Stem Cells*, 13(1), 24.

Santana, J. D., Dourado, S. H. A., & Bieski, I. G. C. (2018). Potencial das plantas medicinais no tratamento de doença de alzheimer com ênfase em curcuma longa. *Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES*, 1(1).

SBGG – Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. (2019) Posicionamento da SBGG sobre a Indicação e Prescrição de Canabinoide para Tratamento do Alzheimer. Acesso em: 10\10\2020 Disponível em: <https://sbgg.org.br/posicionamento-da-sbgg-sobre-a-indicacao-e-prescricao-de-cannabidiol-para-tratamento-do-alzheimer/>

SINCOFARMA. Anvisa Autoriza Prescrição de Medicamento à Base de Cannabis para Pacientes com Alzheimer. 2020. Acesso em: 11\10\2020. Disponível em: <https://sincofarma.org.br/noticias/anvisa-autoriza-prescricao-de-medicamento-a-base-de-cannabis-para-paciente-com-alzheimer/>

Ma, Y., Yang, M. W., Li, X. W., Yue, J. W., Chen, J. Z., Yang, M. W., ... & Yang, S. L. (2019). Therapeutic Effects of Natural Drugs on Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 10.

SAYEG, Norton. Envelhecimento Populacional e a Doença de Alzheimer. *Alzheimer Med Informação & Solidariedade*. 2020. Acesso em: 11\10\2020. Disponível em: <http://www.alzheimermed.com.br/conceitos/epidemiologia>

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Gabriel Reis de Melo Silva – 14,28%

Gabriel Kettle Reis – 14,28%

Kairo Alves Lopes – 14,28%

Luana Sampaio Rebelo – 14,28%

Sandro Ricardo Figueiredo de Alencar – 14,28%

Vinicius da Silva Serra – 14,28%

Graciane de Sousa Lopes – 14,28%