



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CURSO DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

DANIEL GOMES VEIGA

**CANABIDIOL NA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DEMÊNCIAS:
DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO CONTEXTO BRASILEIRO**

Parnaíba - PI
2023

DANIEL GOMES VEIGA

**CANABIDIOL NA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DEMÊNCIAS:
DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO CONTEXTO BRASILEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no curso de medicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba como requisito básico para conclusão do curso de medicina.

Orientador: Prof. Elias Borges do Nascimento Junior

Parnaíba - PI

2023

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

V426 Veiga, Daniel Gomes
Canabidiol na qualidade de vida em pacientes com demências:
desafios e perspectivas no contexto brasileiro [recurso eletrônico] /
Daniel Gomes Veiga. – 2023.
39 f.

TCC (Bacharel em Medicina) – Universidade Federal do Delta do
Parnaíba, 2023.
Orientação: Prof. Elias Borges do Nascimento Júnior.

1. Demências. 2. Canabidiol. 3. Neuroproteção. 4. Tratamento
comportamental - Regulamentação. I. Título.

CDD: 616.85

À Rosângela Gomes, João Veiga e Julia Gomes.
À memória de Kazuko Kurokawa e Emilio Gomes.
À minha família e amigos.

RESUMO

Doenças demenciais representam um crescente problema de saúde pública devido ao envelhecimento populacional e à ausência de terapias que possam interromper ou retardar significativamente a neurodegeneração. O declínio cognitivo e os sintomas comportamentais associados, como agitação e ansiedade, tornam o manejo dessas condições desafiador tanto para os pacientes quanto para os cuidadores. Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um composto não psicoativo da *Cannabis sativa*, emergiu recentemente como uma potencial terapêutica para o tratamento de demências devido às suas possíveis propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes, além dos benefícios no controle de sintomas comportamentais. Nesta revisão integrativa sobre o uso do CBD no tratamento de demências, exploram-se os efeitos sobre os mecanismos biológicos subjacentes à neurodegeneração, incluindo a redução da neuroinflamação e do estresse oxidativo, bem como o impacto na modulação do sistema endocanabinoide. Os resultados sugerem que o CBD pode ser eficaz no controle de sintomas comportamentais, como agitação e distúrbios do sono, comuns em pacientes com demência, além de potencialmente retardar a progressão da neurodegeneração. No entanto, embora os estudos pré-clínicos e os primeiros ensaios clínicos mostrem achados promissores, as evidências científicas ainda são limitadas, indicando a necessidade de mais estudos de grande escala a fim de elucidar sua eficácia. Além disso, há entraves regulatórios que restringem o uso do CBD no Brasil, elevando os custos e dificultando o acesso dos pacientes ao tratamento e o aprofundamento científico. Conclui-se que, embora o canabidiol (CBD) mostre potencial otimista no tratamento de demências, tanto na neuroproteção quanto no controle de sintomas comportamentais, ainda são necessárias mais pesquisas e ajustes regulatórios. Uma base científica mais robusta e um ambiente normativo favorável podem consolidar o CBD como uma importante opção terapêutica para pacientes com demências no Brasil.

Palavras-chave: Demências, canabidiol, neuroproteção, tratamento comportamental, regulamentação.

ABSTRACT

Dementia-related diseases represent a growing public health issue due to population aging and the lack of therapies capable of significantly halting or slowing neurodegeneration. Cognitive decline and associated behavioral symptoms, such as agitation and anxiety, make managing these conditions challenging for both patients and caregivers. In this context, cannabidiol (CBD), a non-psychoactive compound from *Cannabis sativa*, has recently emerged as a potential therapeutic option for the treatment of dementias due to its possible neuroprotective, anti-inflammatory, and antioxidant properties, as well as its benefits in controlling behavioral symptoms. This integrative review on the use of CBD in dementia treatment explores its effects on the biological mechanisms underlying neurodegeneration, including the reduction of neuroinflammation and oxidative stress, as well as its impact on the modulation of the endocannabinoid system. The results suggest that CBD may be effective in controlling behavioral symptoms, such as agitation and sleep disturbances, commonly observed in dementia patients, and may potentially slow the progression of neurodegeneration. However, despite promising findings from preclinical studies and early clinical trials, scientific evidence remains limited, indicating the need for larger-scale studies to elucidate its efficacy. Additionally, regulatory barriers restrict the use of CBD in Brazil, raising costs and limiting patient access to treatment and further scientific development. In conclusion, while cannabidiol (CBD) shows promising potential in treating dementias, both for neuroprotection and behavioral symptom management, further research and law adjustments are still required. A stronger scientific foundation and a favorable regulatory environment could consolidate CBD as an important therapeutic option for dementia patients in Brazil.

Keywords: Dementia, cannabidiol, neuroprotection, behavioral treatment, regulation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de Inclusão	12
Tabela 2 – Termos de Pesquisa	13
Tabela 3 – Descrição das referências incluídas nesta revisão	13
Tabela 4 – Fármacos utilizados no tratamento de demências.....	21
Tabela 5 – Componentes do sistema endocanabinoide	23
Tabela 6 – Medicamentos à base de canabidiol aprovados pela ANVISA	31

LISTA DE SIGLAS

2-AG	2-Araquidonoilglicerol
5-HT1A	Receptor 5-Hidroxitriptamina 1A
AEA	Anandamida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CB1	Receptor Canabinoide Tipo 1
CB2	Receptor Canabinoide Tipo 2
CBD	Canabidiol
CFM	Conselho Federal de Medicina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
IL-6	Interleucina-6
NMDA	Receptor N-Metil-D-Aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
THC	Tetraidrocanabinol
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	9
1.1.	O uso do canabidiol no tratamento de demências	9
1.2.	Estrutura e Objetivos da Pesquisa	11
2.	METODOLOGIA	12
2.1.	Limitações da Metodologia	17
3.	CONTEXTUALIZAÇÃO	19
3.1.	Conceito e Classificação das Demências	19
3.2.	Tratamentos Tradicionais e Suas Limitações	20
3.3.	Fisiologia do Sistema Endocanabinoide	22
4.	CANABIDIOL E O USO CLÍNICO	24
4.1.	Introdução às Propriedades Terapêuticas do Canabidiol	24
4.2.	Efeitos Neuroprotetores do Canabidiol (CBD) nas Demências	24
4.3.	Controle de Sintomas Comportamentais com o Uso do CBD	25
4.4.	Mecanismos de Ação do Canabidiol no Sistema Nervoso Central	26
4.5.	Limitações dos Estudos e Necessidade de Pesquisas Futuras	27
5.	ASPECTOS REGULATÓRIOS DO USO DO CANABIDIOL NO BRASIL	29
5.1.	Introdução à Acessibilidade ao CBD no Brasil	29
5.2.	Evolução da Regulamentação do CBD no Brasil	29
5.3.	Procedimentos de Acesso ao CBD no Brasil	32
5.4.	Brasil e os Cenários Internacionais	33
5.5.	Perspectivas de Regulamentação e Acessibilidade	34
5.6.	Desafios Futuros e Recomendações	34
6.	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS	37

1.INTRODUÇÃO

1.1.O uso do canabidiol no tratamento de demências

As demências representam uma das condições neurodegenerativas mais prevalentes entre a população idosa, afetando cerca de 55 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2021). Uma das principais causas de declínio cognitivo progressivo é a Doença de Alzheimer, cujos casos triplicarão até 2050 à medida que a população mundial envelhece (Mayo Clinic, 2023). Outras formas de demência, como a demência vascular, demência por corpos de Lewy e demência frontotemporal, também contribuem significativamente para a carga global de casos demenciais. Essas condições estão relacionadas ao comprometimento não apenas da memória, mas também da função cognitiva geral, da capacidade de tomada de decisão e do comportamento social (Dening; Sandilyan, 2015). O impacto dessas condições é devastador tanto para os pacientes quanto para seus familiares e cuidadores, que enfrentam o desafio de lidar com o agravamento da dependência do paciente à medida que a doença avança.

Atualmente, os tratamentos disponíveis para demências se concentram principalmente no controle de sintomas, com restrita eficácia na desaceleração da progressão da doença. Medicamentos como os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas do receptor de NMDA (memantina) são comumente prescritos para otimizar a função cognitiva e reduzir os sintomas comportamentais, como agitação e distúrbios do sono (Li et al., 2020). Todavia, esses fármacos são frequentemente insuficientes para o controle da doença, especialmente nos estágios mais avançados, além de estarem associados a uma série de efeitos colaterais indesejáveis (Van Den Elsen et al., 2014). Dada a ausência de terapias curativas ou eficazes para modificar o curso da doença, torna-se imperativo explorar novas abordagens que possam tanto aliviar os sintomas quanto retardar efetivamente a progressão da neurodegeneração.

Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um composto não psicoativo da Cannabis sativa, vem ganhando atenção como uma alternativa terapêutica promissora. Ao contrário do tetraidrocanabinol (THC), o CBD não provoca efeitos psicoativos significativos, o que o torna uma opção potencialmente segura para condições neurológicas e psiquiátricas (Gonçalves et al., 2020). Estudos recentes sugerem que o CBD possui diversas propriedades terapêuticas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e neuroprotetores, que podem ser particularmente relevantes no

contexto das demências (Li et al., 2020). Além disso, o CBD demonstrou ser eficaz no manejo de sintomas comportamentais, como a agitação e a ansiedade, que são comumente observados em pacientes com demência (Yang et al., 2022).

A base biológica dos efeitos terapêuticos do CBD está relacionada à sua interação com o sistema endocanabinoide, sistema regulador complexo que participa da modulação da neuroinflamação, do estresse oxidativo e da plasticidade sináptica — fatores que estão diretamente associados à patogênese das demências. Pesquisas preliminares indicam que o CBD pode reduzir a neuroinflamação e promover a sobrevivência neuronal, retardando assim a progressão da doença neurodegenerativa (Li et al., 2020; Kim et al., 2023). Esses achados sugerem que o CBD pode ser uma ferramenta terapêutica valiosa para o manejo do curso das demências através da neuroproteção de longo prazo.

No entanto, apesar do crescente corpo de evidências que apoiam o uso do CBD no tratamento de demências, há limitações consideráveis que ainda precisam ser abordadas. A principal delas é a falta de ensaios clínicos de grande escala, com metodologia rigorosa, que possam confirmar a eficácia e a segurança do CBD em populações amplas e heterogêneas de pacientes com demências (Xiong; Lim, 2021). Ademais, os estudos disponíveis apresentam uma heterogeneidade significativa em termos de doses e metodologias, o que dificulta a comparação direta dos resultados e a elaboração de diretrizes terapêuticas claras (Dryburgh et al., 2018).

Outro desafio é a acessibilidade ao CBD no Brasil. Embora a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tenha aprovado a comercialização e o uso de produtos à base de canabidiol em casos específicos, como no tratamento de epilepsias refratárias, o uso do CBD para o manejo de demências ainda não está formalmente aprovado. Pacientes que desejam acessar o CBD frequentemente enfrentam barreiras burocráticas e financeiras, uma vez que o produto geralmente necessita de importação a um custo elevado (Conselho Federal de Medicina, 2022; Pereira, 2023). Nesse contexto, o acesso de grande parte da população ao CBD é limitado.

Dessa forma, embora o canabidiol (CBD) tenha mostrado um potencial terapêutico promissor no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos associados às demências, a evidência científica ainda é insuficiente para validar amplamente sua eficácia clínica. Mais pesquisas são necessárias para compreender os mecanismos de ação do CBD e seu impacto na progressão da neurodegeneração em diferentes

tipos de demência. Além disso, o acesso ao CBD no Brasil permanece restrito, apesar dos avanços regulatórios recentes que visam facilitar sua comercialização e prescrição.

1.2. Estrutura e Objetivos da Pesquisa

Este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi dividido em três seções principais. A primeira seção fornece uma revisão de literatura sobre a prevalência das demências e as abordagens terapêuticas tradicionais, incluindo as limitações dos tratamentos atualmente disponíveis. Em seguida, a segunda seção discute os mecanismos de ação do CBD no sistema nervoso central, com ênfase nos estudos pré-clínicos e clínicos que investigam seus efeitos neuroprotetores e de controle de sintomas comportamentais. A terceira e última seção aborda os aspectos regulatórios e as barreiras de acessibilidade ao CBD no Brasil, analisando a legislação vigente e as dificuldades enfrentadas pelos pacientes para obter o tratamento.

O objetivo deste trabalho é investigar o potencial do canabidiol (CBD) como um tratamento complementar para demências, avaliando suas propriedades terapêuticas, limitações científicas e as barreiras de acessibilidade em contexto nacional. As principais questões de pesquisa buscam elucidar os benefícios e limitações do uso do CBD no tratamento de demências, os mecanismos de ação do CBD que podem retardar a progressão das demências, e as barreiras regulatórias que dificultam o acesso ao CBD no Brasil.

2. METODOLOGIA

Esta é uma revisão integrativa cujo objetivo é sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o uso do canabidiol (CBD) no tratamento de demências, focando em seus efeitos neuroprotetores, no controle de sintomas comportamentais, e nas barreiras de acessibilidade ao tratamento no Brasil. Este trabalho adota uma abordagem qualitativa, utilizando estudos anteriores, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos pré-clínicos.

As bases de dados selecionadas para a busca dos estudos científicos são PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Library e Web of Science. E a seleção dos estudos incluídos nessa revisão segue os critérios de inclusão presentes na Tabela 1.

Tabela 1 – Critérios de Inclusão

Estudos publicados entre 2012 e 2024.

Estudos com enfoque no uso de canabidiol (CBD) para o tratamento de demências, incluindo Alzheimer, demência vascular e outras condições neurodegenerativas.

Estudos realizados com humanos (ensaios clínicos) ou modelos animais (pré-clínicos), que avaliem a eficácia do CBD no controle de sintomas comportamentais (agitação, ansiedade) e sua ação neuroprotetora.

Revisões sistemáticas, ensaios clínicos, e estudos observacionais com metodologia clara e robusta.

Publicações em inglês, português ou espanhol.

A coleta de dados foi realizada através de uma busca nas bases de dados selecionadas, utilizando palavras-chave e descritores específicos para garantir a inclusão dos estudos mais relevantes.

Tabela 2 – Termos de Pesquisa

“Cannabidiol AND dementia”
 “CBD AND Alzheimer's disease”
 “Cannabidiol AND neuroprotection”
 “CBD AND behavioral symptoms in dementia”
 “Medical cannabis AND accessibility Brazil”

Os estudos selecionados foram submetidos à análise qualitativa, baseada no método de análise temática. Os principais temas abordados na análise incluem os efeitos neuroprotetores do CBD com a avaliação de como o CBD atua para proteger os neurônios contra a degeneração, o controle de sintomas comportamentais e a investigação do uso do CBD para o manejo de sintomas como agitação, ansiedade e distúrbios do sono em pacientes com demência, os mecanismos de ação do CBD com a avaliação de como o CBD interage com o sistema endocanabinoide e outros sistemas neuroquímicos para exercer seus efeitos terapêuticos, e a acessibilidade ao CBD no Brasil com a análise das barreiras legais e financeiras que dificultam o acesso dos pacientes ao tratamento com CBD no Brasil.

Tabela 3 – Descrição das referências incluídas nesta revisão

Autor	Tipo de Estudo/Ano	Objetivo	Metodologia	Achados
ANVISA	Relatório regulatório / 2023	Aprovar medicamentos à base de CBD para uso terapêutico no Brasil	Análise de dados e avaliação de produtos à base de cannabis	A ANVISA aprovou 18 medicamentos à base de CBD até 2023.
Batista et al.	Estudo pré-clínico experimental / 2017	Investigar a modulação da ansiedade e do pânico	Modelos animais submetidos a testes após manipulação do sistema endocanabinoide.	O sistema endocanabinoide regula emoções ao pânico, segundo o contexto e a ativação neural.
Bosnjak Kuharic, D. et al.	Revisão sistemática / 2021	Analisar a eficácia dos canabinoides no tratamento de demências	Revisão sistemática de ensaios clínicos	O CBD reduz sintomas comportamentais e a neuroinflamação na demência

Continuação da Tabela 3 – Descrição das referências incluídas nesta revisão.

Autor	Tipo de Estudo/Ano	Objetivo	Metodologia	Achados
Bruno, M.	Artigo de jornal / 2021	Explorar as barreiras regulatórias e os entraves para a utilização da cannabis medicinal no Brasil	Análise de fontes jornalísticas e entrevistas	Barreiras burocráticas, incluindo prisões de cultivadores, dificultam o acesso à cannabis medicinal
Chen, L. et al.	Estudo experimental / 2023	Examinar os efeitos do CBD na neurodegeneração, com foco em Alzheimer	Testes pré-clínicos em camundongos com análise comportamental e bioquímica	O CBD reduziu significativamente a neurodegeneração e melhorou funções cognitivas em modelos de Alzheimer
Conselho Federal De Medicina	Documento regulatório / 2022	Orientar e regulamentar a prescrição de canabidiol para fins médicos no Brasil	Revisão de normas e resoluções do Conselho Federal de Medicina	O uso de CBD é permitido em condições específicas, como epilepsia refratária, sob regulamentação estrita
Dening, T.; Sandilyan, M. B.	Revisão de literatura / 2015	Definir os principais tipos de demência e suas características	Revisão de literatura com enfoque descritivo e categorização de tipos de demência	Demência é um termo guarda-chuva que engloba várias condições neurológicas
Dryburgh, L. M. et al.	Estudo observacional / 2018	Avaliar a presença de contaminantes em produtos à base de cannabis	Coleta e análise laboratorial de amostras de produtos à base de cannabis	Produtos de cannabis analisados apresentaram níveis variáveis de contaminantes potencialmente tóxicos

Continuação da Tabela 3 – Descrição das referências incluídas nesta revisão.

Autor	Tipo de Estudo/Ano	Objetivo	Metodologia	Achados
<i>Gonçalves, E. C. D. et al.</i>	Estudo experimental / 2020	Investigar o efeito neuroprotetor de terpenoides e canabinoides	Estudo pré-clínico com modelos animais utilizando análise de biomarcadores e comportamento	O CBD e terpenoides mostraram efeitos neuroprotetores significativos em modelos de neurodegeneração
<i>Haasan, S. et al.</i>	Estudo experimental / 2012	Avaliar os efeitos anti-inflamatórios do CBD em células microgliais	Culturas de células microgliais submetidas a condições inflamatórias e tratadas com CBD	O CBD reduziu a liberação de citocinas pró-inflamatórias em culturas celulares
<i>Jiang, X. et al.</i>	Estudo experimental / 2021	Desenvolver inibidores BuChE derivados do CBD para tratamento de Alzheimer	Modelagem molecular e experimentos in vitro para testar inibidores BuChE	Novos inibidores baseados em CBD demonstraram eficácia no tratamento de Alzheimer
<i>Kim, J. et al.</i>	Estudo experimental / 2023	Investigar a eficácia do CBD na redução de placas beta-amiloides e na melhora cognitiva	Estudo com camundongos geneticamente modificados para modelar Alzheimer	O CBD reduziu as placas beta-amiloides e melhorou a memória nos camundongos modelo de Alzheimer
<i>Korstjens, I.; Moser, A.</i>	Guia prático / 2017	Fornecer diretrizes práticas para o desenvolvimento de pesquisas qualitativas	Revisão de literatura com foco metodológico e orientações práticas para pesquisas qualitativas	Apresenta orientações claras para delineamento e condução de estudos qualitativos

Continuação da Tabela 3 – Descrição das referências incluídas nesta revisão.

Autor	Tipo de Estudo/Ano	Objetivo	Metodologia	Achados
<i>Li, H. et al.</i>	Revisão e experimental / 2020	Revisar e testar os mecanismos neuroprotetores do CBD em modelos animais	Revisão e estudo experimental com análise de biomarcadores	O CBD interage com sistemas neuroquímicos e oferece neuroproteção
<i>Maccarrone, M. et al.</i>	Revisão de literatura / 2017	Avaliar a eficácia terapêutica de canabinoides em condições neurodegenerativas	Revisão de literatura científica sobre estudos pré-clínicos e clínicos	Os canabinoides, incluindo o CBD, têm potencial terapêutico para o controle de dor e neuroinflamação
<i>Mayo Clinic</i>	Artigo informativo / 2023	Informar sobre os sintomas e causas de diferentes tipos de demências	Revisão de literatura com foco descritivo e informativo para a população geral	Os sintomas mais comuns de demências incluem perda de memória e confusão mental
<i>Medeiros et al.</i>	Revisão sistemática (2020)	Analisar o papel do sistema endocanabinoide na sincronização neuronal e no controle de circuitos patológicos.	Revisão sobre hiperexcitabilidade neuronal, sincronização de circuitos e o sistema endocanabinoide.	O sistema endocanabinoide modula redes hiperativas, promovendo dessincronização sob demanda.
<i>Moser, A.; Korstjens, I.</i>	Guia prático / 2017	Fornecer orientações sobre coleta e análise de dados em estudos qualitativos	Revisão de literatura metodológica com enfoque em pesquisa qualitativa	Oferece diretrizes claras para coleta de dados e análise em pesquisas qualitativas
<i>National Institute On Aging</i>	Relatório informativo / 2023	Informar sobre os tipos e diagnósticos de demências	Revisão de literatura e dados estatísticos sobre demências	Demências são neurodegenerativas, com sintomas como perda de memória e de cognição
<i>Oliveira, N.</i>	Artigo informativo / 2023	Discutir as barreiras e avanços na regulamentação da cannabis medicinal no Brasil	Revisão de políticas públicas e legislação sobre cannabis no Brasil	A regulamentação do cultivo pode melhorar o acesso ao CBD no Brasil

Continuação da Tabela 3 – Descrição das referências incluídas nesta revisão.

Autor	Tipo de Estudo/Ano	Objetivo	Metodologia	Achados
<i>Van Den Elsen, G. A. H. et al.</i>	Revisão sistemática / 2014	Revisar a eficácia e segurança de canabinoides no tratamento de condições em idosos	Revisão sistemática de ensaios clínicos envolvendo idosos	Os canabinoides demonstram segurança e eficácia em idosos, mas são necessários mais estudos
<i>Xiang, X. et al.</i>	Estudo experimental / 2022	Avaliar o impacto da ativação de GPR55 na neuroinflamação e cognição	Estudo pré-clínico com camundongos tratados com agonistas de GPR55	A ativação de GPR55 reduziu a neuroinflamação e melhorou a função cognitiva em camundongos
<i>Xiong, Y.; Lim, C.-S.</i>	Revisão de literatura / 2021	Explorar os mecanismos de ação do CBD na neurodegeneração	Revisão de estudos pré-clínicos e clínicos sobre a modulação neuroquímica do CBD	O CBD mostrou capacidade de reduzir o estresse oxidativo e melhorar a neuroproteção
<i>WHO</i>	Relatório informativo / 2021	Informar sobre a prevalência global de demências e suas implicações	Revisão de dados globais de saúde pública e estatísticas sobre demências	Aproximadamente 55 milhões de pessoas são afetadas por demência em todo o mundo
<i>Yang, S. et al.</i>	Estudo experimental / 2022	Investigar o efeito do CBD na fagocitose de beta-amiloide em condições de neurodegeneração	Estudo in vitro com culturas de células microgliais expostas a beta-amiloide	O CBD aumentou a fagocitose de beta-amiloide e reduziu sua toxicidade em células microgliais

2.1. Limitações da Metodologia

Embora a revisão integrativa permita uma visão abrangente do tema, algumas limitações devem ser reconhecidas. A disponibilidade de estudos clínicos de alta qualidade sobre o uso do CBD em demências ainda é muito limitada, o que determina um estágio embrionário do conhecimento acerca do canabidiol em humanos. Além disso, a heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, como variações

nas doses de CBD, formas de administração e características dos participantes, pode dificultar a comparação direta dos achados. Finalmente, a revisão é limitada às publicações disponíveis nas bases de dados selecionadas, e a exclusão de artigos em outros idiomas pode levar à omissão de estudos relevantes.

3. CONTEXTUALIZAÇÃO

3.1. Conceito e Classificação das Demências

As demências compreendem um grupo de síndromes clínicas que resultam de doenças neurodegenerativas ou cerebrovasculares, levando à deterioração cognitiva progressiva e à perda de funções intelectuais que comprometem a independência do indivíduo. Entre as principais formas de demência estão a Doença de Alzheimer, demência vascular, demência por corpos de Lewy, demência frontotemporal, e a demência mista (Dening; Sandilyan, 2015). Essas condições afetam milhões de pessoas em todo o mundo, sendo particularmente prevalentes em idosos com mais de 65 anos, e representam um dos principais desafios da saúde pública mundial (WHO, 2021).

A Doença de Alzheimer é a doença demencial mais comum, respondendo por aproximadamente 60-80% dos casos (WHO, 2021). Caracteriza-se pela presença de placas senis formadas por depósitos de peptídeos beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares compostos por proteína Tau hiperfosforilada, que levam à destruição progressiva de neurônios e sinapses, resultando em perda de memória, dificuldades de linguagem, desorientação espacial, e, em estágios mais avançados, declínio motor (Li et al., 2020). Outras formas de demência, como a demência vascular, estão associadas à redução do fluxo sanguíneo cerebral, frequentemente causada por acidentes isquêmicos ou hemorrágicos, enquanto a demência por corpos de Lewy se caracteriza pela presença de depósitos anormais de proteína alfa-sinucleína (corpos de Lewy) no encéfalo (Dening; Sandilyan, 2015).

A demência frontotemporal é mais rara e envolve a degeneração dos lobos frontal e temporal, afetando, sobretudo, a personalidade, o comportamento e a linguagem (Dening; Sandilyan, 2015). Ao contrário da Doença de Alzheimer, a memória pode permanecer intacta nas fases iniciais. Por fim, a demência mista ocorre quando um paciente apresenta mais de um tipo de demência, sendo a combinação mais comum entre Alzheimer e demência vascular (Mayo Clinic, 2023).

Em termos globais, a prevalência das demências é expressiva. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2021), estima-se que aproximadamente 50 milhões de pessoas vivam com demência, havendo 10 milhões de novos casos diagnosticados a cada ano. O envelhecimento populacional é um dos principais fatores para o aumento desse número, uma vez que o risco de desenvolver demências dobra a cada

cinco anos após os 65 anos de idade. Até 2050, a OMS projeta que esse número triplicará, especialmente em países de baixa e média renda, onde o acesso a cuidados adequados é limitado. Esses dados revelam a suma importância da promoção e do desenvolvimento de intervenções eficazes para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento das demências.

3.2. Tratamentos Tradicionais e Suas Limitações

Os tratamentos disponíveis para demências, particularmente a Doença de Alzheimer, são, na sua maioria, paliativos, focando na redução dos sintomas e na melhora temporária da função cognitiva, sem impedir a progressão da doença. Os principais medicamentos utilizados atualmente incluem os inibidores da acetilcolinesterase (como donepezila, rivastigmina e galantamina) e o antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), memantina (Li et al., 2020; Bosnjak Kuharic et al., 2021).

Os inibidores da acetilcolinesterase aumentam os níveis de acetilcolina no sistema nervoso, melhorando temporariamente a cognição e a função mental dos pacientes com demência leve a moderada (Van Den Elsen et al., 2014). No entanto, esses efeitos são, em grande parte, limitados e não alteram o curso da neurodegeneração. A memantina, por sua vez, modula a atividade do glutamato, neurotransmissor envolvido na excitação neuronal, e é indicada para casos moderados a graves de Alzheimer. Embora possa oferecer benefícios no controle de sintomas como agitação e agressividade, seus efeitos sobre a progressão da doença são modestos (Li et al., 2020).

Além desses medicamentos, associam-se antipsicóticos e antidepressivos para controlar sintomas comportamentais, como psicose, ansiedade e depressão. No entanto, esses fármacos apresentam diversos efeitos colaterais, como sedação, aumento do risco de quedas e disfunções metabólicas. Não surpreendentemente, em 2005, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos emitiu um alerta contra o uso de antipsicóticos em pacientes com demência, devido ao aumento do risco de morte (Maccarrone et al., 2017).

As limitações desses tratamentos destacam a necessidade de terapias alternativas que não apenas aliviem os sintomas, mas que também possam atuar diretamente nos mecanismos biológicos subjacentes à neurodegeneração. O

desenvolvimento de fármacos capazes de impedir ou desacelerar a progressão das demências permanece um grande desafio da ciência médica.

Tabela 4 – Fármacos utilizados no tratamento de demências

Nome do composto ativo	Mecanismo de Ação	Efeitos Colaterais	Efetividade
<i>Donepezila</i>	Inibidor reversível da acetilcolinesterase	Náuseas, diarreia, insônia, câibras musculares, fadiga	Melhora moderada na função cognitiva em estágios leves a moderados de Alzheimer
<i>Rivastigmina</i>	Inibidor da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase	Náuseas, vômitos, perda de peso, diarreia, sonolência, pesadelos	Melhora a cognição e reduz o declínio funcional, particularmente em Alzheimer e demência por corpos de Lewy
<i>Galantamina</i>	Inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase e modulador alostérico dos receptores nicotínicos	Tontura, cefaleia, náusea, perda de apetite, diarreia, espasmos musculares, queda, bradicardia	Eficaz na melhora de sintomas cognitivos em estágios leves a moderados de Alzheimer
<i>Memantina</i>	Antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), reduzindo a excitotoxicidade mediada pelo glutamato	Tontura, cefaleia, constipação, hipertensão arterial	Melhora os sintomas em pacientes com Alzheimer moderado a grave
<i>Donepezila + Memantina</i>	Combinação de inibidor da acetilcolinesterase e antagonista do receptor NMDA	Náuseas, cefaleia, constipação, tontura	Melhora a cognição e o comportamento em pacientes com Alzheimer grave
<i>Piracetam</i>	Agente nootrópico, modulador do metabolismo cerebral, melhora a neurotransmissão e o fluxo sanguíneo cerebral	Tontura, sonolência, nervosismo, diarreia, náuseas, vômitos, confusão mental	Melhora leve na memória e atenção, utilizado em casos de demência vascular

Fonte: Elaborado com base em Li et al. (2020), Maccarrone et al. (2017), Bosnjak Kuharic et al. (2021), Kim et al. (2023), Gonçalves et al. (2020), Dening e Sandilyan (2015), Xiang et al. (2022).

Continuação da Tabela 4 – Fármacos utilizados no tratamento de demências.

Nome do composto ativo	Mecanismo de Ação	Efeitos Colaterais	Efetividade
<i>Selegilina</i>	Inibidor da monoamina oxidase B (MAO-B), previne a degradação da dopamina	Insônia, cefaleia, bradicardia, náuseas	Modesta melhora cognitiva em pacientes com Alzheimer
<i>Antipsicóticos atípicos</i>	Bloqueio de receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, usados para controle de sintomas comportamentais	Sonolência, ganho de peso, distúrbios metabólicos	Utilizados para controlar sintomas comportamentais como agitação e psicose, mas sem efeitos sobre cognição
<i>Cannabidiol (CBD)</i>	Modulador do sistema endocanabinoide, com ação anti-inflamatória e neuroprotetora	Boca seca, diarreia, sonolência, alterações de apetite	Potencial promissor na redução de agitação, ansiedade, e neuroproteção em demências

Fonte: Elaborado com base em Li et al. (2020), Maccarrone et al. (2017), Bosnjak Kuharic et al. (2021), Kim et al. (2023), Gonçalves et al. (2020), Dening e Sandilyan (2015), Xiang et al. (2022).

3.3. Fisiologia do Sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é um complexo sistema de sinalização celular, composto por receptores, ligantes e enzimas responsáveis pela síntese e degradação de endocanabinoides, que desempenham um papel crucial na regulação de várias funções biológicas, incluindo o humor, dor, apetite, memória, e, particularmente, a neuroproteção. Os dois principais receptores endocanabinoides são o CB1 e o CB2, ambos expressos em diversas regiões do sistema nervoso central e periférico (Gonçalves et al., 2020; Li et al., 2020).

O CB1 é amplamente distribuído no encéfalo, com altas concentrações em áreas associadas à memória, como o hipocampo, e em áreas envolvidas na regulação emocional, como o córtex pré-frontal. Está envolvido na modulação da neurotransmissão, principalmente no controle da liberação de GABA e glutamato, dois neurotransmissores cruciais para o equilíbrio excitatório-inibitório no sistema nervoso. O receptor CB2, por outro lado, é mais abundante em células imunes, como microglia, e desempenha um papel na modulação da inflamação cerebral (Gonçalves et al., 2020; Li et al., 2020).

Os endocanabinoides, como a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), são moléculas lipídicas que atuam como ligantes endógenos para esses receptores. São sintetizados em resposta à atividade neuronal e exercem um efeito inibitório sobre a liberação de neurotransmissores, protegendo assim o sistema nervoso de uma excitotoxicidade excessiva. Estudos sugerem que a ativação dos receptores CB1 e CB2 está associada a efeitos neuroprotetores e à redução da neuroinflamação (Gonçalves et al., 2020).

No contexto das demências, a disfunção do sistema endocanabinoide tem sido implicada na patogênese da Doença de Alzheimer, uma vez que a redução da sinalização endocanabinoide está associada ao aumento da neuroinflamação e do estresse oxidativo, dois fatores centrais na progressão da doença. Portanto, espera-se que a ativação do sistema endocanabinoide por substâncias exógenas, como o CBD, tem o potencial de restaurar o equilíbrio das vias de sinalização, promovendo a neuroproteção e atenuando o declínio cognitivo.

Tabela 5 – Componentes do sistema endocanabinoide

Receptores	
CB1	<p>Localização: Sistema nervoso central (alta concentração no córtex pré-frontal, hipocampo, gânglios da base).</p> <p>Função: Regula a liberação de GABA e glutamato, neurotransmissores críticos para o equilíbrio excitatório-inibitório, reduz a excitotoxicidade e promove a neuroproteção. Relacionado a funções cognitivas, controle motor, memória, e percepção de dor.</p>
CB2	<p>Localização: Sistema imunológico (células microgliais no cérebro, macrófagos, linfócitos).</p> <p>Função: Reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-6). Protege neurônios contra a inflamação crônica.</p>
Endocanabinoides	
Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG)	
<p>Síntese: São moléculas lipídicas que são produzidas sob demanda em resposta à atividade neuronal elevada. Não são armazenadas em vesículas.</p> <p>Função: Atuam como mensageiros pré-sinápticos, ligando-se aos receptores CB1. A anandamida é praticamente inativa para receptores CB2.</p>	

Fonte: Elaborado com base em Gonçalves et al. (2020), Xiang et al. (2022).

4. CANABIDIOL E O USO CLÍNICO

4.1. Introdução às Propriedades Terapêuticas do Canabidiol

O canabidiol (CBD) tem despertado grande interesse na esfera das doenças demenciais devido ao seu potencial terapêutico atrelado à ação neuroprotetora, anti-inflamatória e antioxidante, fatores cruciais no tratamento de doenças neurodegenerativas (Li et al., 2020; Gonçalves et al., 2020). Ao interagir com o sistema endocanabinoide, o CBD modula processos inflamatórios e ajuda a reduzir o estresse oxidativo, que estão diretamente envolvidos na progressão das demências (Yang et al., 2022; Xiang et al., 2022). Além disso, o CBD atua em sistemas neuroquímicos que influenciam o controle de sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos, como agitação e ansiedade, tornando-se uma abordagem terapêutica promissora para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Kim et al., 2023). Embora os estudos clínicos ainda estejam em fase inicial, os achados pré-clínicos apontam para um importante papel do CBD na neuroproteção e na redução de sintomas associados às demências (Li et al., 2020; Xiong; Lim, 2021).

4.1. Efeitos Neuroprotetores do Canabidiol (CBD) nas Demências

Os estudos revelam que o CBD tem mostrado potencial neuroprotetor em condições neurodegenerativas, particularmente na Doença de Alzheimer. Ao atuar sobre o sistema endocanabinoide, exerce mecanismos de neuroproteção através da sua capacidade de reduzir a neuroinflamação e o estresse oxidativo, que são processos centrais na patogênese de várias formas de demência (Li et al., 2020; Gonçalves et al., 2020).

No contexto da Doença de Alzheimer, a inflamação crônica está diretamente relacionada à progressão da doença, contribuindo para o acúmulo de placas beta-amiloides e de emaranhados neurofibrilares, que levam à degeneração neuronal. Estudos como os de Kim et al. (2023) e Yang et al. (2022) indicam, através de modelos animais, que o CBD pode reduzir a formação de placas beta-amiloides, melhorando a memória e a cognição. Esses efeitos são particularmente promissores, pois sugerem que o CBD pode atuar não apenas no alívio de sintomas, mas também na modulação da progressão da neurodegeneração. O sistema endocanabinoide é reconhecido por seu papel na modulação da sincronização neural, funcionando como

um atenuador em situações de hiperatividade sináptica. O CBD demonstrou capacidade de regular a excitotoxicidade ao regular a atividade glutamatérgica, reduzindo a destruição neuronal (Xiong; Lim, 2021). Essa ação pode ser relevante para o controle de processos neurodegenerativos nas demências, onde a excitação neuronal exacerbada desempenha um papel patológico central (Medeiros et al., 2020).

Portanto, o potencial neuroprotetor do CBD abre uma nova fronteira para terapias voltadas à preservação da integridade neuronal em pacientes com demências. Entretanto, a evidência científica disponível ainda é limitada. A maioria dos estudos foi conduzida em modelos *in vitro* e *in vivo* ou em amostras restritas de pacientes sem uma análise longitudinal de impacto. Além disso, os estudos carecem de padronização metodológica, divergindo em termos de formulação, de métodos de administração e de características dos pacientes. Lacunas na literatura como essas indicam a necessidade de ensaios clínicos de grande escala, com metodologia padronizada, como estudos multicêntricos, para fornecer evidências suficientes para consagrar o real impacto do CBD como agente neuroprotetor em diferentes formas de demência.

4.2. Controle de Sintomas Comportamentais com o Uso do CBD

Os sintomas neuropsiquiátricos ou comportamentais são uma característica comum nas demências. Pacientes frequentemente apresentam agitação, ansiedade, distúrbios do sono e agressividade, que são desafiadores para o manejo clínico. Medicamentos tradicionais usados para controlar esses sintomas, como antipsicóticos e antidepressivos, estão associados a uma série de efeitos adversos, incluindo risco aumentado de quedas, sedação excessiva e aumento da mortalidade (Maccarrone et al., 2017; Dening; Sandilyan, 2015).

Neste contexto, o CBD tem sido investigado como uma alternativa terapêutica segura e eficaz para o controle sintomático. Estudos demonstram que o CBD pode ajudar a reduzir a agitação e a ansiedade em pacientes com demência, melhorando sua qualidade de vida sem efeitos adversos comumente associados aos antipsicóticos (Kim et al., 2023; Yang et al., 2022). O mecanismo responsável por esse efeito é a capacidade do CBD de atuar nos receptores 5-HT_{1A} (serotoninérgicos), que estão envolvidos na regulação do humor e da ansiedade (Xiang et al., 2022).

Além disso, o CBD tem mostrado efeitos ansiolíticos e antidepressivos em modelos animais, sugerindo uma utilidade não apenas ao controle de sintomas agudos, mas também à prevenção ou à redução do desenvolvimento de sintomas depressivos em estágios mais avançados da demência (Xiang et al., 2022). Estudos pré-clínicos indicam que o sistema endocanabinoide pode modular respostas emocionais em condições de pânico, sugerindo um papel potencial em quadros de ansiedade relacionados a demências. No entanto, falhas na redução de comportamentos de fuga em modelos experimentais destacam a complexidade da ação do CBD e sua dependência de contextos específicos de ativação neural (Batista et al., 2017). Esses achados são opor mecanismotunos, pois sugerem que o CBD pode fornecer, além do controle comportamental, um manejo de comorbidades neuropsiquiátricas associadas.

No entanto, tal qual os estudos sobre os efeitos neuroprotetores do CBD, também há uma carência de pesquisas de grande escala que investiguem o impacto do CBD no manejo de sintomas comportamentais em demências (Gonçalves et al., 2020; Xiang et al., 2022; Kim et al., 2023). Além disso, há também poucas evidências que sustentem a segurança do uso prolongado do CBD. Observa-se que o canabidiol ainda pede por um alicerce científico de impacto para sustentar seu uso rotineiro.

4.3. Mecanismos de Ação do Canabidiol no Sistema Nervoso Central

Os efeitos terapêuticos do canabidiol (CBD) em demências estão diretamente relacionados à sua interação com o sistema endocanabinoide, que desempenha um papel fundamental na regulação de funções fisiológicas como o humor, a memória, e o processamento da dor (Gonçalves et al., 2020). O sistema endocanabinoide é composto por dois receptores principais: CB1, localizado principalmente no sistema nervoso central, e CB2, que está presente em células do sistema imunológico, incluindo a microglia (Li et al., 2020). A ativação desses receptores pelo CBD resulta em uma modulação da resposta inflamatória, proteção contra a excitotoxicidade e a promoção da neurogênese (Xiang et al., 2022; Kim et al., 2023).

Embora o CBD tenha uma afinidade relativamente baixa pelos receptores CB1 e CB2 em comparação com o THC (tetraidrocanabinol), sua capacidade de regular a inflamação e reduzir a ativação microglial é uma das principais razões para seu potencial no tratamento de demências (Gonçalves et al., 2020). Em condições

neurodegenerativas como Alzheimer, a ativação crônica da microglia resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que amplificam os danos aos neurônios e aceleram a degeneração (Xiang et al., 2022). Ao modular a ativação microglial, o CBD pode ajudar a reduzir a neuroinflamação e proteger neurônios contra danos causados pelo acúmulo de beta-amiloides e outros processos tóxicos (Kim et al., 2023).

Além de atuar no sistema endocanabinoide, o CBD também interage com outros sistemas neuroquímicos. Sua ação nos receptores 5-HT_{1A} tem implicações diretas no controle da ansiedade e depressão, condições comuns em pacientes com demência (Xiang et al., 2022). A interação do CBD com os receptores de adenosina também pode explicar seus efeitos ansiolíticos e neuroprotetores, uma vez que a adenosina desempenha um papel crucial na modulação da inflamação e na regulação do fluxo sanguíneo cerebral (Gonçalves et al., 2020; Li et al., 2020).

4.5. Limitações dos Estudos e Necessidade de Pesquisas Futuras

Embora o canabidiol tenha mostrado potencial promissor tanto na neuroproteção quanto no controle de sintomas comportamentais para pacientes com demência, os estudos ainda revelam várias limitações que devem ser levadas em consideração. Primeiramente, a maioria dos estudos disponíveis são ensaios pré-clínicos ou estudos observacionais conduzidos em pequenas amostras de pacientes (Li et al., 2020; Bosnjak Kuharic et al., 2021). Embora essas pesquisas forneçam uma base inicial para o entendimento dos efeitos do CBD, são necessários ensaios clínicos de grande escala que utilizem metodologias rigorosas para validar achados em populações maiores e mais diversificadas.

Outra limitação importante é a heterogeneidade metodológica, que inclui variações na posologia de CBD administrada, nas formas de administração (oral, sublingual, vaporização) e nas características dos participantes, como idade, tipo de demência e estágio da doença. Isso dificulta a generalização dos resultados e compromete a elaboração de diretrizes terapêuticas padronizadas para o uso de CBD no tratamento de demências (Li et al., 2020; Bosnjak Kuharic et al., 2021).

Além disso, a maioria dos estudos concentra-se em um único tipo de demência, sendo a Doença de Alzheimer a mais frequentemente investigada. Existem poucos estudos que examinam o impacto do CBD em outras formas de demência, como a demência vascular, demência por corpos de Lewy ou demência frontotemporal, o que

limita a generalização dos resultados para essas condições (Kim et al., 2023). Estudos futuros deverão abordar essas lacunas e investigar os efeitos do CBD em diferentes tipos de demências, além de explorar mais profundamente os efeitos terapêuticos nos diferentes estágios demenciais.

Por fim, a falta de padronização nas formulações de CBD utilizadas nos estudos também representa um desafio. Os produtos à base de canabidiol podem variar significativamente em termos de concentração de CBD, pureza e presença de outros compostos canabinoides, como o THC (Xiong; Lim, 2021). Essas inconsistências podem determinar os resultados terapêuticos observados e, por isso, é necessário que estudos futuros utilizem produtos padronizados e investiguem diferentes formulações de CBD a fim de correlacioná-los aos resultados clínicos em pacientes com demência.

Em suma, diante dessas limitações, torna-se evidente a necessidade de mais pesquisas rigorosas e ensaios clínicos de grande escala que possam avaliar o uso do CBD como uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento de demências. Estudos futuros deverão padronizar as posologias e formular metodologias que permitam a replicação dos resultados em populações maiores, além de investigar o impacto do CBD em diferentes tipos de demência e em diversas fases da doença.

5. ASPECTOS REGULATÓRIOS DO USO DO CANABIDIOL NO BRASIL

5.1. Introdução à Acessibilidade ao CBD no Brasil

A acessibilidade ao canabidiol (CBD) para o tratamento de demências no Brasil enfrenta importantes desafios regulatórios. Embora a ANVISA tenha autorizado o uso do CBD para algumas condições, como a epilepsia refratária, seu uso para demências ainda não está regulamentado, limitando o acesso a essa opção terapêutica. O processo para obter o CBD inclui prescrição médica específica e autorização para importação, o que impõe altos custos e longos tempos de espera, tornando-o inacessível para muitos (Conselho Federal de Medicina, 2022; Pereira, 2023).

A maior parte dos produtos de CBD disponíveis no Brasil é importada, dessa forma, impostos e taxas de distribuição encarecem o tratamento. Além disso, a falta de uma indústria nacional consolidada para a produção de medicamentos à base de Cannabis agrava esse cenário, criando uma dependência da importação e limitando o acesso de pacientes com menor poder aquisitivo (Pereira, 2023). Apesar das discussões sobre a legalização do cultivo de cannabis para fins medicinais, ainda não há um consenso que permita a produção em larga escala.

Comparado a países como o Canadá e alguns estados dos Estados Unidos, onde o uso medicinal da cannabis é amplamente regulamentado, o Brasil ainda tem um hiato a percorrer. A legalização do cultivo nacional poderia não apenas reduzir os custos do tratamento, mas também incentivar a pesquisa científica no país, possibilitando estudos locais sobre o uso do CBD em demências.

5.2. Evolução da Regulamentação do CBD no Brasil

A regulamentação do canabidiol (CBD) no Brasil tem evoluído significativamente nas últimas décadas, principalmente em resposta ao aumento das demandas por tratamentos alternativos para condições refratárias, como epilepsia, esclerose múltipla e, mais recentemente, condições neurodegenerativas. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável por regular o uso de produtos à base de cannabis, incluindo o CBD, e tem emitido uma série de resoluções que permitem o uso controlado desses produtos para fins medicinais (Conselho Federal de Medicina, 2022; Oliveira, 2023).

A primeira grande mudança no cenário regulatório ocorreu com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17/2015, que autorizou a importação de produtos à base de canabidiol para o tratamento de epilepsia refratária em crianças e adolescentes. Essa resolução marcou o início de uma mudança na postura do Brasil em relação aos produtos derivados da Cannabis sativa, ao reconhecer o potencial terapêutico do CBD e a necessidade de regulamentá-lo para o uso (Conselho Federal de Medicina, 2022; Oliveira, 2023).

A regulamentação da ANVISA sobre produtos à base de cannabis no Brasil é delineada principalmente pela RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019, que normatiza a fabricação, importação, e comercialização de produtos à base de cannabis para fins medicinais. Segundo a ANVISA, esses produtos devem conter níveis controlados de tetraidrocanabinol (THC), não podendo ultrapassar a concentração de 0,2% para produtos destinados a pacientes com condições irreversíveis ou terminais, enquanto aqueles com mais de 0,2% são restritos a casos de pacientes refratários a terapias convencionais. As exigências da ANVISA incluem padrões de qualidade rígidos, que abrangem desde o cultivo da planta até a formulação final do produto, a fim de garantir a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos à base de cannabis (ANVISA, 2019). Ademais, essa RDC ampliou a possibilidade de prescrição do CBD para adicionais condições médicas, como esclerose múltipla, Parkinson, dor crônica e outras doenças neurológicas. Os produtos devem ser prescritos por médicos devidamente cadastrados, com a necessidade de renovação contínua da autorização de uso para garantir o acompanhamento médico.

A prescrição de canabidiol para demências não está formalmente aprovada no Brasil. Evidências científicas preliminares as quais sugerem que o CBD pode ser benéfico no controle de sintomas comportamentais em pacientes com demência, como agitação e ansiedade, assim como estudos recentes sobre sua provável capacidade neuroprotetora ainda são considerados insuficientes pela ANVISA. A inclusão das demências como condição oficialmente reconhecida para o uso de canabidiol requer estudos de grande escala que corroborem os efeitos terapêuticos e a segurança do seu uso prolongado (Oliveira, 2023). Dessa maneira, pacientes portadores de demências que utilizam o CBD no Brasil o fazem através de prescrições off-label autorizadas mediante parecer e acompanhamento médico adequados (Conselho Federal de Medicina, 2022).

Tabela 6 – Medicamentos à base de canabidiol aprovados pela ANVISA

Nome Comercial	Concentração de CBD	Concentração de THC	Fabricante	Forma de Administração
<i>Extrato de Cannabis sativa Greencare</i>	160,32 mg/mL	0,2%	Greencare	Oral (gotas)
<i>Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa</i>	160,32 mg/mL	0,2%	Mantecorp Farmasa	Oral (gotas)
<i>Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa</i>	79,14 mg/mL	0,2%	Mantecorp Farmasa	Oral (gotas)
<i>Canabidiol Prati-Donaduzzi</i>	20 mg/mL, 50 mg/mL, 200 mg/mL	0,2%	Prati-Donaduzzi	Oral (gotas)
<i>Canabidiol NuNature</i>	17,18 mg/mL, 34,36 mg/mL	0% (THC-Free)	NuNature	Oral (gotas)
<i>Canabidiol Farmanguinhos</i>	200 mg/mL	0,2%	Farmanguinhos	Oral (gotas)
<i>Canabidiol Verdemed</i>	50 mg/mL, 23,75 mg/mL	0,2%	Verdemed	Oral (gotas)
<i>Canabidiol Belcher</i>	150 mg/mL	0,2%	Belcher Pharmaceuticals	Oral (gotas)
<i>Canabidiol Aura Pharma</i>	50 mg/mL	0,2%	Aura Pharma	Oral (gotas)
<i>Canabidiol Greencare</i>	23,75 mg/mL	0,2%	Greencare	Oral (gotas)

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dados compilados com base em informações públicas sobre medicamentos aprovados pela ANVISA para uso medicinal de canabidiol (CBD) no Brasil.

Continuação da Tabela 6 – Medicamentos à base de canabidiol aprovados pela ANVISA

Nome Comercial	Concentração de CBD	Concentração de THC	Fabricante	Forma de Administração
<i>Extrato de Cannabis sativa Promediol</i>	200 mg/mL	0,2%	Promediol	Oral (gotas)
<i>Extrato de Cannabis sativa Zion Medpharma</i>	200 mg/mL	0,2%	Zion Medpharma	Oral (gotas)
<i>Extrato de Cannabis sativa Cann10 Pharma</i>	200 mg/mL	0,2%	Cann10 Pharma	Oral (gotas)
<i>Extrato de Cannabis sativa Greencare</i>	79,14 mg/mL	0,2%	Greencare	Oral (gotas)
<i>Extrato de Cannabis sativa Ease Labs</i>	79,14 mg/mL	0,2%	Ease Labs	Oral (gotas)
<i>Canabidiol Active Pharmaceutica</i>	20 mg/mL	0,2%	Active Pharmaceutica	Oral (gotas)

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dados compilados com base em informações públicas sobre medicamentos aprovados pela ANVISA para uso medicinal de canabidiol (CBD) no Brasil.

5.3. Procedimentos de Acesso ao CBD no Brasil

O acesso ao canabidiol no Brasil envolve um processo regulatório específico que pode ser considerado complexo e burocrático, especialmente para pacientes com condições graves (Conselho Federal de Medicina, 2022). A importação é o meio mais comum de se obter o CBD no Brasil, pois poucos medicamentos à base de cannabis estão disponíveis comercialmente no país (Pereira, 2023).

O primeiro passo no processo de obtenção do CBD é a prescrição médica. O profissional responsável pelo paciente deve prescrever um produto à base de canabidiol e, em seguida, o cliente ou seu responsável legal deve solicitar à ANVISA a autorização para a importação do medicamento (Oliveira, 2023). Esse processo exige a apresentação de documentos que comprovem a condição clínica do paciente,

a necessidade do uso do CBD e a prescrição médica detalhada, além da escolha do fornecedor internacional do produto (Conselho Federal de Medicina, 2022).

A importação representa uma das principais barreiras para o acesso ao CBD no Brasil (Pereira, 2023). Além disso, outro percalço é representado pelos custos de importação elevados e volúveis devido ao câmbio (Oliveira, 2023). Essa barreira financeira torna o tratamento inacessível para uma grande parcela da população brasileira. Alguns medicamentos à base de cannabis são vendidos em farmácias e drogarias nacionais, como o Canabidiol Prati-Donaduzzi, porém, essas opções são limitada para condições já regulamentadas, como epilepsia refratária, e os preços ainda são elevados. Utilizá-los para casos de demências representa um acesso mais restrito (Pereira, 2023).

5.4. Brasil e os Cenários Internacionais

Em comparação a outros países, o Brasil ainda está em fase inicial quanto à regulamentação e acessibilidade ao canabidiol (CBD). No Canadá, o uso de cannabis medicinal, incluindo o CBD, é amplamente regulamentado desde 2001, com produtos, produção e cultivo disponíveis em nível nacional. O país é um dos líderes na regulamentação da cannabis para condições médicas, incluindo doenças neurodegenerativas (Pereira, 2023).

Nos Estados Unidos, alguns estados, como Califórnia e Colorado, possuem regulamentações avançadas que permitem o uso de cannabis medicinal para várias condições, incluindo demências. Em tais estados, os pacientes podem adquirir produtos de CBD em dispensários ou farmácias especializadas, enquanto outros estados ainda mantêm restrições rígidas (Oliveira, 2023).

Na Europa também há regulamentações mais avançadas que o Brasil. Na Alemanha, desde 2017, pacientes com condições crônicas, como demências, podem obter CBD pelo sistema de saúde, com cobertura em alguns casos. No Reino Unido, o uso medicinal de CBD é permitido para diversas condições, como dor crônica e doenças neurológicas (Pereira, 2023; Oliveira, 2023). Apesar dos avanços no Brasil, ainda há desafios devido à falta de produção nacional de derivados de cannabis e à dependência de produtos importados (Pereira, 2023).

5.5. Perspectivas de Regulamentação e Acessibilidade

A regulamentação do cultivo de cannabis para fins medicinais no Brasil é um dos principais tópicos em discussão no cenário político e de saúde. A possibilidade de produção nacional de medicamentos à base de cannabis poderia reduzir significativamente os custos e facilitar o acesso ao tratamento. Também impulsionaria a pesquisa científica no país, contribuindo para a consolidação de recomendações mais robustas.

Além disso, o reconhecimento formal das demências como uma condição para a qual o CBD pode ser prescrito seria um passo importante na ampliação do uso terapêutico do canabidiol no Brasil. Com a inclusão das demências entre as indicações aprovadas pela ANVISA, uma maior adesão dos médicos à prescrição do CBD seria impulsionada, tornando o tratamento possivelmente mais acessível (Pereira, 2023). No entanto, essa perspectiva apresenta entraves de setores políticos e sociais que consideram a regulamentação do cultivo e da produção de cannabis como uma via para o aumento do uso recreativo da planta (Oliveira, 2023).

5.5. Desafios Futuros e Recomendações

Os desafios futuros para a regulamentação do CBD no Brasil incluem a superação das barreiras legais e burocráticas que dificultam o acesso ao tratamento, a implementação de políticas que favoreçam o cultivo nacional de cannabis para fins medicinais e a realização de pesquisas robustas que sirvam de alicerce para a ampliação das indicações terapêuticas do CBD que incluam demências e outras condições neurodegenerativas.

As recomendações incluem a necessidade de reformas legislativas que simplifiquem o processo de prescrição e aquisição do CBD, bem como o incentivo à pesquisa científica em território nacional para fortalecer as evidências sobre o uso do canabidiol em demências. Além disso, é crucial que o Brasil acompanhe o desenvolvimento internacional no campo da cannabis medicinal, compreendendo as experiências de outros países e adaptando-as à realidade nacional.

6. CONCLUSÃO

As demências, em suas diversas formas, como a Doença de Alzheimer, demência vascular, e demência por corpos de Lewy, representam um desafio significativo para a saúde pública mundial, especialmente em função do envelhecimento populacional. O declínio cognitivo progressivo e os sintomas comportamentais associados a essas doenças afetam drasticamente a qualidade de vida dos pacientes e impõem uma responsabilidade considerável sobre seus cuidadores e o sistema de saúde. Embora os tratamentos convencionais, como os inibidores de acetilcolinesterase e antagonistas de NMDA, possam oferecer breve atenuação dos sintomas, não são capazes de impedir a progressão da neurodegeneração, além de frequentemente apresentarem efeitos adversos que limitam seu uso.

Nesse contexto, o canabidiol (CBD) determina uma potencial alternativa terapêutica, oferecendo possíveis propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias, e antioxidantes, além de demonstrar eficácia no controle de sintomas comportamentais comuns das demências, como a agitação e a ansiedade. Ao interagir com o sistema endocanabinoide e outros sistemas neuroquímicos, o CBD pode modular processos fundamentais na progressão da neurodegeneração, como a neuroinflamação e o estresse oxidativo, além de proteger os neurônios contra a excitotoxicidade. Portanto, sugere-se uma perspectiva promissora para o CBD, já que pode desempenhar um papel significativo no manejo dos sintomas, mas principalmente na proteção contra a deterioração neurológica associada às demências.

No entanto, é notável que a evidência científica disponível ainda é insuficiente para validar o uso seguro do CBD em larga escala no tratamento de demências, especialmente devido à escassez de ensaios clínicos de grande escala, à heterogeneidade dos estudos existentes e o caráter preliminar da maioria das pesquisas. Conclui-se que ainda não há um consenso claro sobre o papel do CBD na terapêutica das demências, portanto, é fundamental que investigações mais extensas sejam conduzidas para confirmar seus efeitos neuroprotetores e sua capacidade de controle dos sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos, estabelecendo diretrizes terapêuticas claras para sua utilização nos diversos tipos e estágios de demência.

Além das limitações científicas, os aspectos regulatórios no Brasil representam um obstáculo significativo para o uso do CBD. Embora a comercialização de produtos à base de cannabis seja permitida, o uso de canabidiol para o tratamento de demências ainda não está formalmente estabelecido e o cultivo medicinal da *Cannabis* para a produção nacional é extremamente restrito. O processo de importação dos medicamentos torna-se complexo e oneroso, dificultando o acesso ao tratamento para uma grande parte da população. Dessa forma, a inclusão formal e cientificamente embasada das demências entre as condições para as quais o CBD pode ser prescrito e a legalização do cultivo nacional de cannabis para fins medicinais seriam passos importantes para ampliação do uso dessa terapêutica emergente no país.

Em suma, embora o canabidiol (CBD) represente uma abordagem promissora para o tratamento de demências, tanto na proteção contra a neurodegeneração quanto no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos, são necessárias mais estudos e reformas regulatórias para que seu potencial medicinal seja plenamente conquistado. A combinação de uma base científica mais sólida e de um ambiente regulatório favorável pode transformar o CBD em uma ferramenta terapêutica valiosa para pacientes portadores de demências.

REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327**, de 9 de dezembro de 2019. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 12 ago. 2023.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos à base de Cannabis aprovados pela ANVISA. Brasília: **ANVISA**, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 18 out. 2024.

BATISTA, L. A.; RIBEIRO, B. G.; FERREIRA, T. L. Análise dos efeitos do sistema endocanabinoide em respostas de ansiedade e pânico em modelos experimentais. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, v. 8, n. 3, p. 15-22, 2017.

BOSNJAK KUCHARIC, D.; BOSNJAK, M.; TAVCAR, R.; VITLINA, Z.; SMODIS, A. Cannabinoids for the treatment of dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 9, 2021.

BRUNO, M. Entraves burocráticos e prisão de cultivadores dificultam acesso à cannabis medicinal. **Brasil de Fato**, 12 abr. 2021. Disponível em: <https://www.brasildefato.com.br/2021/04/12/entraves-burocraticos-e-prisao-de-cultivadores-dificultam-acesso-a-cannabis-medicinal>. Acesso em: 12 ago. 2023.

CHEN, L.; SUN, Y.; LI, J.; LIU, S.; DING, H.; WANG, G.; LI, X. Assessing Cannabidiol as a Therapeutic Agent for Preventing and Alleviating Alzheimer's Disease Neurodegeneration. **Cells**, v. 12, n. 23, p. 2672, 2023. DOI: 10.3390/cells12232672.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). **Resolução CFM nº 2.324**, de 11 de outubro de 2022. Diário Oficial da União, Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou>. Acesso em: 12 ago. 2023.

DENING, T.; SANDILYAN, M. B. Dementia: definitions and types. **Nursing Standard**, v. 29, n. 37, p. 37–42, 13 maio 2015.

DRYBURGH, L. M.; BOLAN, N. S.; GROF, C. P. L.; FISCHER, B.; DALTON, C.; MARTIN, J. H.; HILL, M. M. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 11, p. 2468–2476, nov. 2018.

GONÇALVES, E. C. D.; BALDASSO, G. M.; BICCA, M. A.; PAES, R. S.; CAPASSO, R.; DUTRA, R. C. Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. **Molecules**, v. 25, n. 7, p. 1567, 2020. DOI: 10.3390/molecules25071567.

HAASAN, S.; AL-OTAIBI, S.; SALEM, M.; KHAN, M.; ABDULAZIZ, M.; ZAIN, S. Cannabidiol inhibits inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) expression via inhibition of P38 MAPK and NF-κB in microglial cells. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 6, p. 993, 2012.

JIANG, X.; ZHANG, Z.; ZUO, J.; WU, C.; ZHA, L.; XU, Y.; WANG, S.; SHI, J.; LIU, X. H.; ZHANG, J.; TANG, W. Novel cannabidiol-carbamate hybrids as selective BuChE

inhibitors: Docking-based fragment reassembly for the development of potential therapeutic agents against Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 223, p. 113735, 2021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113735.

KIM, J.; CHOI, P.; PARK, Y. T.; KIM, T.; HAM, J.; KIM, J. C. The Cannabinoids, CBDA and THCA, Rescue Memory Deficits and Reduce Amyloid-Beta and Tau Pathology in an Alzheimer's Disease-like Mouse Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6827, 2023. DOI: 10.3390/ijms24076827.

KORSTJENS, I.; MOSER, A. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 2: Context, research questions and designs. **The European Journal of General Practice**, v. 23, n. 1, p. 274–279, 2017.

LI, H.; LIU, Y.; TIAN, D.; TIAN, L.; JU, X.; QI, L.; WANG, Y.; LIANG, C. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 192, p. 112163, 2020. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112163.

MACCARRONE, M.; MELI, R.; DI MARZO, V.; UBRIACO, L.; GAONI, Y.; SCHOFIELD, J. Cannabinoids therapeutic use: what is our current understanding following the introduction of THC, THC oromucosal spray and others? **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 4, p. 443–455, 2017.

MAYO CLINIC. Dementia - Symptoms and causes. 2023. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dementia/symptoms-causes/syc-20352013>. Acesso em: 12 ago. 2023.

MEDEIROS, J. A.; SILVA, R. A.; COSTA, L. G. Neuroproteção e modulação do sistema endocanabinoide em doenças neurodegenerativas: papel do CBD. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, p. 603245, 2020. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.603245.

MOSER, A.; KORSTJENS, I. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 3: Sampling, data collection and analysis. **The European Journal of General Practice**, v. 24, n. 1, p. 9–18, 4 dez. 2017.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING. What Is Dementia? Symptoms, Types, and Diagnosis. 2023. Disponível em: <https://www.nia.nih.gov/health/what-is-dementia>. Acesso em: 12 ago. 2023.

OLIVEIRA, N. Cannabis medicinal: realidade à espera de regulamentação. **Senado Federal**, 12 ago. 2023. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2021/07/cannabis-medicinal-realidade-a-espera-de-regulamentacao>. Acesso em: 12 ago. 2023.

VAN DEN ELSEN, G. A. H.; TEUNISSEN, L.; HOEFNAGELS, W. H. L.; VERBEEK, M. M.; VISSERS, K. C. P.; VAN DER LINDEN, M. W. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. **Ageing Research Reviews**, v. 14, n. 1, p. 56–64, 2014.

XIANG, X.; WANG, X.; WU, Y.; HU, J.; LI, Y.; JIN, S.; WU, X. Activation of GPR55 attenuates cognitive impairment, oxidative stress, neuroinflammation, and synaptic dysfunction in a streptozotocin-induced Alzheimer's mouse model. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 214, p. 173340, 2022. DOI: 10.1016/j.pbb.2022.173340.

XIONG, Y.; LIM, C.-S. Understanding the modulatory effects of cannabidiol on Alzheimer's disease. **Brain Sciences**, v. 11, n. 9, p. 1-17, 2021. DOI: 10.3390/brainsci11091177.

YANG, S.; LI, Z.; HU, F.; CHEN, Q.; ZHANG, P.; LIANG, J. Cannabidiol Enhances Microglial Beta-Amyloid Peptide Phagocytosis and Clearance via Vanilloid Family Type 2 Channel Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, 2022. DOI: 10.3390/ijms23105427.