



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE  
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM BIOCÊNCIAS**

**O EFEITO DE MICRODOSES DE CANABINOIDES NOS SINTOMAS  
NEUROPSIQUIÁTRICOS, SONO E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA DE  
ALZHEIMER: UM ENSAIO CLÍNICO, PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO  
E CONTROLADO POR PLACEBO**

**TAYNARA DA SILVA**

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná  
2022

**O EFEITO DE MICRODOSES DE CANABINOIDES NOS SINTOMAS  
NEUROPSIQUIÁTRICOS, SONO E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA DE  
ALZHEIMER: UM ENSAIO CLÍNICO, PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO  
E CONTROLADO POR PLACEBO**

**TAYNARA DA SILVA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento

Coorientador: Prof. Dr. Elton Gomes da Silva

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná  
2022

TAYNARA DA SILVA

**O EFEITO DE MICRODOSES DE CANABINOIDES NOS SINTOMAS  
NEUROPSIQUIÁTRICOS, SONO E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA DE  
ALZHEIMER: UM ENSAIO CLÍNICO, PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO  
E CONTROLADO POR PLACEBO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr. Francisney Pinto do Nascimento  
Orientador  
UNILA

---

Dr<sup>a</sup>. Micheline Freire Donato  
UFSC

---

Dr<sup>a</sup>. Fabiana Aidar Fermino  
UNILA

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, 22 de julho de 2022.

Catálogo elaborado pelo Setor de Tratamento da Informação  
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - PTI

S586e

Silva, Taynara da.

O efeito de microdoses de canabinoides nos sintomas neuropsiquiátricos, sono e qualidade de vida na doença de Alzheimer: um ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo / Taynara da Silva. - Foz do Iguaçu, 2022.

90 fls.: il.

Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Ciências da Vida, Programa de pós graduação em Biociências.

Orientador: Francisney Pinto do Nascimento.

Coorientador: Elton Gomes da Silva.

1. Alzheimer, Doença de. 2. Neuropsiquiatria geriátrica. 3. Canabinoides. 4. Demência senil. I. Nascimento, Francisney Pinto do. II.

Dedico a todos aqueles que hoje precisam lutar por acesso a *cannabis* medicinal.

## AGRADECIMENTOS

Escrever esses agradecimentos seria uma fácil tarefa se fosse apenas sobre essa pesquisa aqui descrita, porém, esses anos de mestrado pra mim foram muito mais do que isso. Aqui eu posso dizer que desse período, a menor coisa que eu vou levar é o título de mestre. Peço desculpas desde já caso você seja especial na minha vida e seu nome não esteja aqui, pois eu tentarei ser breve. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Quero agradecer a minha família, meus pais Gilson Neves da Silva e Rosenilda Correia Mendonça da Silva, por sempre me apoiarem e por fazerem esse percurso ser mais leve, sem vocês não teria sido possível. Quero agradecer a minha irmã Tayline Amanda da Silva pelo seu apoio e sempre torcer por mim. Agradeço também aos meus tios, tias e primos que sempre se fizeram muito presente na minha vida, vocês são muito especiais pra mim. Um agradecimento especial aos meus avós, em especial ao Aluiz Pedro da Silva e Eraldo Correia Mendonça que não estão mais neste plano, mas que poderiam ter tido mais qualidade de vida durante suas doenças se mais pesquisas como essas fossem realizadas, parte disso é por vocês.

Sou uma pessoa privilegiada de ter muitos amigos, eles tem um espaço muito grande na minha vida e fizeram essa jornada ser mais tranquila. Agradeço a minha amiga Jéssica que já está na minha vida há quase duas décadas na alegria e na tristeza. As minhas amigas desde a igreja, Agnes, Nathália e Mônica por sempre estarem presente. Aos meus amigos que a vida me deu Sid, Jádina e Carol por sempre se preocuparem comigo e por sempre me socorrerem. A minha grande amiga Zeinab por me motivar com a sua positividade e fé inabalável e minha amiga Anchie por trazer alegria aos meus dias cinzas.

Quero agradecer aos amigos que o mestrado me trouxe e que hoje são pessoas extremamente importantes pra mim. Ao Sinapse, Gustavo, Maria, Beatriz, Karoline e Karlin, muito obrigada por me abraçarem, me acolherem, me ajudarem e sempre me apoiarem, gratidão imensa pela oportunidade de conviver com vocês e aprender a ser alguém melhor com vocês. Quero dedicar mais uma linha desses agradecimentos a minha amiga Karoline Bach Pauli que desde o primeiro dia que eu pisei os pés no Laboratório de Neurofarmacologia Clínica (LNC) me acolheu, muito obrigada Karol, você sem dúvida foi um presente. Quero agradecer a minha amiga Fabiana Aidar, que sabiamente sempre sabe o que dizer.

Gostaria de agradecer ao meu orientador Francisney Nascimento. É infinitamente difícil encontrar palavras pra descrever o quão grata eu sou pelas oportunidades que você me deu, e por algum motivo acreditou que eu era capaz. Gratidão pela paciência em me ensinar e sempre corrigir de forma gentil. Muito obrigada pelo privilégio de ter sido orientada por você e poder conhecer o ser humano incrível que você é, queria eu que todos os alunos de pós-graduação tivessem a honra de ter um orientador como você, um exemplo de educador.

Quero agradecer também ao meu coorientador Elton Gomes da Silva por todo tempo dedicado a pesquisa, por compartilhar seu conhecimento, e pelo zelo que teve com cada um dos pacientes que aqui foram comentados.

Quero agradecer aqueles que fizeram essa pesquisa ser possível na prática, meu amigo Rafael de Moraes Cury, pela parceria na pesquisa e companheirismo. Ao meu querido colega Fernando Cezar dos Santos por toda dedicação e paciência em nos ajudar – sem dúvida nós não conseguiríamos sozinhos. A minha amiga Karlin Andrea Ramirez por toda dedicação todos esses anos.

Um agradecimento especial a ABRACE pelo fornecimento de todo o extrato utilizado nesse estudo. Sem vocês não teria sido possível. Obrigada pela parceria e por acreditar e fazer acontecer um futuro melhor e mais acessível a todos que precisam de Cannabis medicinal. Aproveito para agradecer a todos os pacientes e cuidadores que voluntariamente se disponibilizaram e se dedicaram durante todo esse tempo.

Gostaria de agradecer de forma generalizada a todos e todas que fizeram parte do antigo LNC da Unila. Foram vocês que me receberam na iniciação científica, me acolheram e fizeram com que eu quisesse ficar, obrigada a todos que fizeram parte dessa época de laboratório, vocês foram fundamentais no meu interesse pela pesquisa.

Agradeço aquele que me sustentou até aqui, Jesus.

“A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria.”

Paulo Freire, 1996., p. 53.

SILVA, Taynara. 2022. **O efeito de microdoses de canabinoides nos sintomas neuropsiquiátricos, sono e qualidade de vida na doença de Alzheimer**: um ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Orientadores: NASCIMENTO, Francisney Pinto do (orientador); SILVA, Elton Gomes (coorientador). 89 f. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu.

## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a demência que mais afeta a população idosa no mundo, é uma doença neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela morte neuronal e acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares (NFTs) contendo Tau hiperfosforilada (p-Tau), e por acúmulo extracelular de agregados insolúveis de  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ), porém a sua etiologia ainda é desconhecida. Além da perda cognitiva estima-se que 96% dos pacientes apresentem algum sintoma neuropsiquiátrico, como ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Atualmente não existe uma terapia farmacológica que impeça a progressão da doença, existindo alternativas paliativas para atenuar os seus sintomas, que são principalmente perda de memória e capacidade cognitiva, depressão, ansiedade e distúrbios do sono. Existem evidências que indicam uma hipofunção do sistema endocanabinoide na DA, e que o tratamento farmacológico com canabinoides pode reduzir diferentes eventos relacionados à fisiopatologia desta doença, incluindo a neuroinflamação e o acúmulo de emaranhados neurofibrilares e peptídeos  $\beta$ -amilóides. O presente estudo avaliou por 180 dias, 24 indivíduos, randomizados em 2 grupos, tratado e placebo. O grupo tratado recebeu uma dose de 0,350 mg/ml de CBD e 0,500 mg/ml de THC. Foram utilizados as seguintes escalas para avaliação: Inventário Neuropsiquiátrico (INP), Escala de Depressão Geriátrica (EDG), Qualidade de vida na doença de Alzheimer (QdV-DA) versão paciente, versão cuidador e versão cuidador-paciente, Escala para depressão em demência de Cornell, Inventário de qualidade de sono de Pittsburgh, e Escala de sonolência de Epworth (ESS). Não foram observados resultados significativos no presente estudo entre o grupo tratado e placebo na dose aqui administrada no período de seis meses nos sintomas neuropsiquiátricos em indivíduos com doença de Alzheimer.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer; doenças neurodegenerativas; THC; CBD; sistema endocanabinoide.

SILVA, Taynara. 2022. ***El efecto de las microdosis de cannabinoides en los síntomas neuropsiquiátricos, el sueño y la calidad de vida en la enfermedad de Alzheimer: un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.*** Asesores: NASCIMENTO, Francisney Pinto do (asesor); SILVA, Elton Gomes (co-asesor). 89 h. *Disertación (Maestría) - PPG-BC (Programa de Postgrado en Biociencias), UNILA (Universidad Federal de la Integración Latinoamericana), Foz do Iguaçu.*

## **RESUMEN**

*La enfermedad de Alzheimer es la demencia que más afecta a la población anciana en el mundo, es una enfermedad neurodegenerativa y progresiva, caracterizada por muerte neuronal y acumulación intracelular de ovillos neurofibrilares (NFT) que contienen Tau hiperfosforilada (p-Tau), y por acumulación extracelular de agregados insolubles de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), pero su etiología aún se desconoce. Además de la pérdida cognitiva, se estima que el 96% de los pacientes presentan algún síntoma neuropsiquiátrico, como ansiedad, depresión y trastornos del sueño. Actualmente no existe una terapia farmacológica que impida el avance de la enfermedad, existen alternativas paliativas para paliar sus síntomas, que son principalmente pérdida de memoria y capacidad cognitiva, depresión, ansiedad y trastornos del sueño. Hay evidencia que indica una hipofunción del sistema endocannabinoide en la enfermedad de Alzheimer, y que el tratamiento farmacológico con cannabinoides puede reducir diferentes eventos relacionados con la fisiopatología de esta enfermedad, incluida la neuroinflamación y la acumulación de ovillos neurofibrilares y péptidos  $\beta$ -amiloides. El presente estudio evaluó durante 180 días, 24 sujetos, aleatorizados en 2 grupos, tratados y placebo. El grupo tratado recibió una dosis de 0,350 mg/ml de CBD y 0,500 mg/ml de THC. Para la evaluación se utilizaron las siguientes escalas: Inventario Neuropsiquiátrico (NIP), Escala de Depresión Geriátrica (GDS), Calidad de vida en la enfermedad de Alzheimer (QoL-AD) versión paciente, versión cuidador y versión cuidador-paciente, Escala de depresión en demencia de Cornell Inventario de calidad del sueño, Inventario de calidad del sueño de Pittsburgh y Escala de somnolencia de Epworth (ESS). No se observaron resultados significativos en el presente estudio entre los grupos tratado y placebo a la dosis administrada aquí dentro del período de seis meses sobre los síntomas neuropsiquiátricos en sujetos con enfermedad de Alzheimer.*

**Palabras clave:** *enfermedad de Alzheimer; enfermedades neurodegenerativas; THC; CBD; sistema endocannabinoide.*

SILVA, Taynara. 2022. ***The effect of cannabinoid microdoses on neuropsychiatric symptoms, sleep, and quality of life in Alzheimer's disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.*** Advisors: NASCIMENTO, Francisney Pinto do (advisor); SILVA, Elton Gomes (co-advisor). 89 s. Master's thesis (Master's degree) - PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University of Latin American Integration), Foz do Iguaçu.

## **ABSTRACT**

*Alzheimer's disease is the dementia that most affects the elderly population in the world, it is a neurodegenerative and progressive disease, characterized by neuronal death and intracellular accumulation of neurofibrillary tangles (NFTs) containing hyperphosphorylated Tau (p-Tau), and by extracellular accumulation of insoluble  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) aggregates, but their etiology is still unknown. In addition to cognitive loss, it is estimated that 96% of patients have some neuropsychiatric symptom, such as anxiety, depression and sleep disorders. Currently, there is no pharmacological therapy that prevents the progression of the disease, there are palliative alternatives to alleviate its symptoms, which are mainly loss of memory and cognitive capacity, depression, anxiety and sleep disorders. There is evidence indicating a hypofunction of the endocannabinoid system in Alzheimer's disease, and that pharmacological treatment with cannabinoids can reduce different events related to the pathophysiology of this disease, including neuroinflammation and the accumulation of neurofibrillary tangles and  $\beta$ -amyloid peptides. The present study evaluated for 180 days, 24 subjects, randomized into 2 groups, treated and placebo. The treated group received a dose of 0.350 mg/ml CBD and 0.500 mg/ml THC. The following scales were used for evaluation: Neuropsychiatric Inventory (NPI), Geriatric Depression Scale (GDS), Quality of life in Alzheimer's disease (QoL-AD) patient version, caregiver version and caregiver-patient version, Scale for depression in dementia the Cornell Sleep Quality Inventory, Pittsburgh Sleep Quality Inventory, and the Epworth Sleepiness Scale (ESS). No significant results were observed in the present study between the treated and placebo groups at the dose administered here within the six month period on neuropsychiatric symptoms in subjects with Alzheimer's disease.*

**Keywords:** Alzheimer's disease; neurodegenerative diseases; THC; CBD; endocannabinoid system.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Gráfico de dados IBGE sobre envelhecimento populacional .....	17
<b>Figura 2.</b> Desenho experimental da pesquisa .....	36
<b>Figura 3.</b> Fluxograma do estudo .....	39
<b>Figura 4.</b> Escalas de avaliação para depressão nos grupos placebo e tratado: inventário para depressão em demência de Cornell e escala de depressão geriátrica .....	41
<b>Figura 5.</b> Inventário Neuropsiquiátrico .....	42
<b>Figura 6.</b> Avaliação da qualidade de sono dos grupos tratado e placebo por um período de seis meses: inventário de qualidade de sono de Pittsburgh e escala de sonolência diurna de Epworth.....	43
<b>Figura 7.</b> Escala de avaliação de qualidade de vida .....	44

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Dados socioeconômicos dos pacientes.....	40
<b>Tabela 2.</b> Dados gerais do estudo com N de 29 pacientes .....	45
<b>Tabela 3.</b> Dados de efeitos adversos observados no período de 12 meses .....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG	2-Araquidonoilglicerol
AchE	Enzima Acetilcolinesterase
Anandamida-AEA	N-araquidonoiletanolamina
A $\beta$	$\beta$ -Amiloide
CB1	Receptor Canabinoide Tipo 1
CB2	Receptor Canabinoide Tipo 2
CBD	Canabidiol
CBs	Canabinoides
ChAT	Enzima Colina Acetiltransferase
DA	Doença de Alzheimer
DAGL	Diacilglicerol Lipase
EDG	Escala de Depressão Geriátrica
ESS	Escala de sonolência de Epworth
FAAH	Amida Hidrolase de Ácido Graxo
GPCRs	Receptores Acoplados à Proteína G
INP	Inventário Neuropsiquiátrico
IQSP	Inventário de Qualidade de Sono de Pittsburgh
L-glu	L-Glutamato
LTD	Depressão de Longa Duração
mAChR	Muscarínicos
MAGL	Monoacilglicerol Lipase
MAPs	Microtúbulos
nAChR	Nicotínicos
NAPE-PLD	N-Acil-Fosfatidiletanolamina
NFTs	Emaranhados Neurofibrilares
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
PCDT's	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PLD	Potenciação de Longa Duração
p-Tau	Proteína Tau Hiperfosforilada
QdV-DA	Qualidade de Vida na <i>doença de Alzheimer</i>
SEC	Sistema Endocanabinóide
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
THC	$\Delta$ 9-Tetraidrocanabinol

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1. Breve história da patologia .....	16
1.2. Epidemiologia .....	16
1.3. O impacto social .....	18
1.4. Qualidade de vida na <i>doença de Alzheimer</i> .....	19
1.5. Sintomas.....	20
1.5.1. <i>Sintomas não-cognitivos</i> .....	21
1.5.1.1. <i>Depressão na doença de Alzheimer</i> .....	21
1.5.1.2. <i>Sono na doença de Alzheimer</i> .....	22
1.6. Fisiopatologia.....	23
1.7. Teorias bioquímicas de origem da patologia .....	23
1.7.1. <i>Hipótese da cascata amiloide</i> .....	23
1.7.2. <i>Hipótese Tau</i> .....	24
1.7.3. <i>Hipótese colinérgica</i> .....	24
1.7.4. <i>Excitotoxicidade</i> .....	25
1.7.5. <i>Neuroinflamação</i> .....	26
1.8. Farmacoterapia atual na DA .....	27
1.9. O sistema endocanabinóide (SEC).....	28
1.10. O potencial dos fitocanabinóides.....	30
1.11. Evidências da participação do SEC na DA .....	31
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>33</b>
2.1. Geral.....	33
2.2. Específicos .....	33
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>34</b>
3.1. Descrição do estudo e comitê de ética .....	34
3.2. Critérios de inclusão e exclusão .....	35
3.2.1. <i>Critérios de Inclusão</i> .....	35
3.2.2. <i>Critérios de Exclusão</i> .....	35
3.3. Desenho experimental.....	35
3.4. Questionários de avaliação .....	36
3.4.1. <i>Inventário Neuropsiquiátrico</i> .....	36
3.4.2. <i>Escala de Depressão Geriátrica</i> .....	37
3.4.3. <i>Qualidade de Vida na doença de Alzheimer (QdV-DA)</i> .....	37
3.4.4. <i>Escala para depressão em demência de Cornell</i> .....	37

<b>3.4.5. Inventário de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP) .....</b>	<b>38</b>
<b>3.4.6. Escala de sonolência de Epworth .....</b>	<b>38</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>39</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
<b>5.1. Limitações do estudo .....</b>	<b>53</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>54</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>75</b>
<b>Anexo A – Parecer consubstanciado do CEP .....</b>	<b>75</b>
<b>Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>77</b>
<b>Anexo C – Inventário Neuropsiquiátrico.....</b>	<b>80</b>
<b>Anexo D – Escala de Depressão Geriátrica.....</b>	<b>81</b>
<b>Anexo E – Qualidade de Vida na <i>doença de Alzheimer</i> (QdV-DA) .....</b>	<b>83</b>
<b>Anexo F – Escala para depressão em demência de Cornell.....</b>	<b>85</b>
<b>Anexo G – Inventário de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP).....</b>	<b>87</b>
<b>Anexo H – Escala de sonolência de Epworth.....</b>	<b>90</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Breve história da patologia

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela perda de memória, confusão e uma variedade de déficits cognitivos comumente observados após os 60 anos de idade (KHACHATURIAN, 1985). Esta foi relatada pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra Alois Alzheimer, em um hospital de Frankfurt, na Alemanha.

O Dr. Alzheimer examinou sua paciente, uma mulher de 51 anos, e a descreveu como tendo distúrbios progressivos de sono e memória, confusão, paranoia e agressão (ALZHEIMER A, 1907A). Cinco anos após a morte da primeira paciente diagnosticada com DA em seu laboratório de Munique, Alois Alzheimer investigou o cérebro da paciente empregando novas técnicas histológicas de coloração com prata para relatar as placas amilóides e emaranhados neurofibrilares que continuam a definir a DA patologicamente. “Um peculiar severo processo de doença do córtex cerebral” como foi por ele intitulado o relato de caso (MÖLLER; GRAEBER, 1998).

Vários estudos em demência foram iniciados nessa época, particularmente com foco na demência associada à *doença de Alzheimer*. Embora a demência esteja associada com mais de 70 causas diferentes de disfunção cerebral, a DA é a causa mais comum, responsável por cerca de metade de todos os casos de demência (BONDI; EDMONDS; SALMON, 2017). Um dos estudos mais importantes nesse período e o primeiro a vincular características clínicas da DA com alterações cerebrais patológicas, mostrou que o grau de patologia da DA no cérebro foi significativamente correlacionado com o desempenho em testes cognitivos padronizados pouco antes da morte (BLESSED; TOMLINSON; ROTH, 1968).

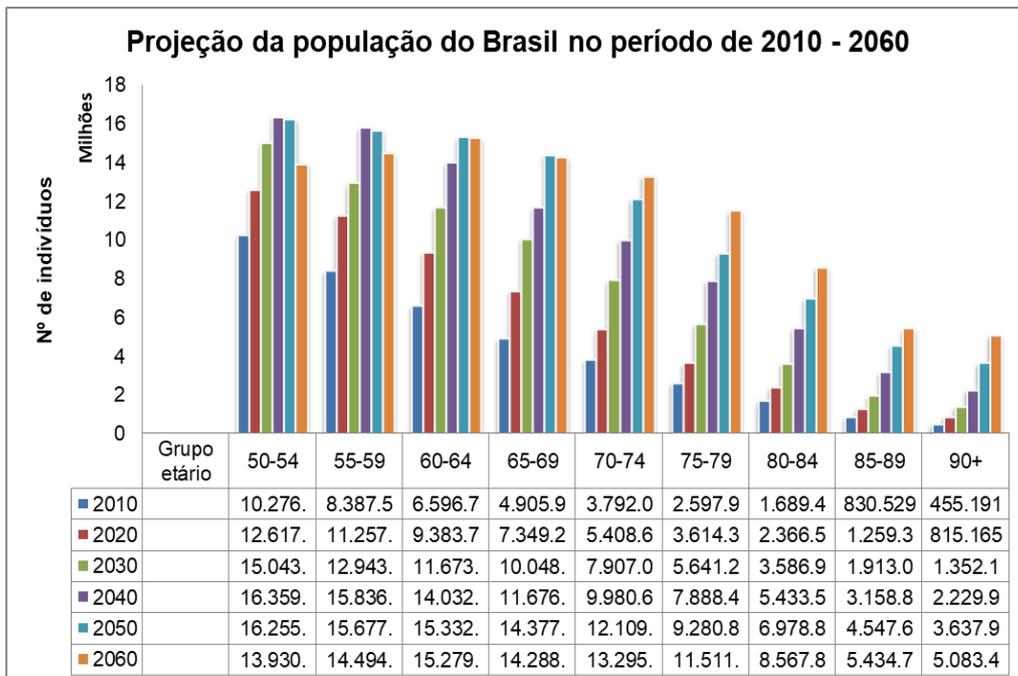
### 1.2. Epidemiologia

A DA afeta principalmente indivíduos de ambos os sexos, com mais de 65 anos de idade, representando cerca de dois terços (2/3) dos pacientes acima de 75 anos (GALIMBERTI; SCARPINI, 2013).

O envelhecimento da população e o aumento das doenças crônicas determinam perfis de saúde cada vez mais complexos. Com o passar dos anos, o aumento na

prevalência de demência é esperado em países de baixa e média renda, que mostram padrões consideráveis de aumento de doenças cardiovasculares e metabólicas, tais como hipertensão arterial sistêmica e diabetes melitus, fatores de risco associados ao desenvolvimento de DA (PRINCE *et al.*, 2013).

Atualmente, estima-se haver mais de 35,6 milhões de pessoas com DA no mundo. Segundo relatórios da Associação Internacional de Alzheimer, há uma expectativa que esse número duplique a cada 20 anos, chegando a 74,7 milhões em 2030, e a 152 milhões em 2050 (ADI, 2019). As projeções populacionais mostram que no ano de 2050, a porcentagem da população da terceira idade, com 60 e mais anos ultrapassará os 40%, com uma proporção crescente de pessoas com mais de 80 anos (WHO, 2015). No Brasil estima-se que em 2050 o número de indivíduos com mais de 60 anos ultrapasse os 60 milhões, representando cerca de 15% da população geral (IBGE 2010), conforme figura 1. Ao mesmo tempo, a prevalência de doenças como as demências, e sua estreita relação com o envelhecimento da população, levam a uma ampliação das situações de dependência e a uma maior demanda de cuidados, principalmente físicos por parte dos portadores de DA (FRATIGLIONI; DE RONCHI; AGÜERO-TORRES, 1999; STEINBERG *et al.*, 2008).



**Figura 1.** Gráfico de dados IBGE sobre envelhecimento populacional

**Fonte:** IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por idade para o período 2010-2060.

Devido ao ser caráter neurodegenerativo e progressivo, com mau prognóstico e visto que há um aumento da expectativa de vida da população, conseqüentemente um aumento de indivíduos com DA é que se faz necessário novos estudos na DA (SORIA LOPEZ; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019).

### 1.3. O impacto social

Os valores culturais, assim como os aspectos sociodemográficos do paciente e do cuidador responsável são relevantes na explicação da qualidade de vida e no impacto social do indivíduo. Algumas variáveis como renda familiar ou situação de trabalho do cuidador são fundamentais na relação de qualidade de vida do paciente, visto que isso afeta o tempo de dedicação do cuidador e até mesmo as condições de acesso à saúde que esse paciente vai ter (MAHER&GREEN, 2002).

As características da rede social de apoio à saúde determinam indiretamente o nível de apoio que o paciente portador de DA irá receber. Especificamente, o acesso aos auxílios técnicos e a disponibilidade de um cuidador responsável são determinantes na intensidade dos cuidados prestados pelo ambiente familiar da pessoa doente (YOUNG *et al*, 2005).

Como a DA é uma doença que se manifesta principalmente de sintomas cognitivos com sintomas secundários de caráter psiquiátricos, a assistência de um cuidador é fundamental para uma melhor qualidade de vida desse pacientes, desde assistência nutricional, física e até mesmo interação social. A ausência de um cuidador preparado e disponível pode levar a uma progressão mais rápida da doença e principalmente um agravamento dos sintomas neuropsiquiátricos (YU *et al.*, 2015).

Visto que DA é a maior causa de demência no mundo, seus custos aos cofres públicos são difíceis de serem estimados, porém, as estimativas de custo total de saúde com pacientes com DA e outras demências foram de 236 bilhões de dólares para 2016 nos EUA e os custos globais com demência aumentaram de 604 bilhões de dólares em 2010 para 818 bilhões de dólares em 2015 (Alzheimer's association). No Brasil no ano de 2018 ocorreram 8.663 internações hospitalares por demências no Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde. A maioria era do sexo masculino, 52,4%. A soma dos valores pagos por atendimentos de todas essas internações hospitalares foi de R\$ 14.762.523,68

e o valor gasto por serviço hospitalar total foi de R\$ 13.619.466,40 (ZALLI; FARAH; ANTUNES, 2020).

O Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil oferece atendimento gratuito, além de todos os exames necessários e medicamentos para cada fase da doença, segundo os critérios de diagnóstico e as indicações de medicamentos e posologias de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT's) para *doença de Alzheimer* (PCDT, 2017).

#### **1.4. Qualidade de vida na *doença de Alzheimer***

A DA é uma doença neurodegenerativa cujo principal sintoma é a perda de memória. Com a progressão da doença o indivíduo acaba perdendo sua autonomia, consequentemente afetando sua qualidade de vida (GARZÓN-MALDONADO *et al.*, 2017). Além da perda de memória, a maioria dos portadores de DA também apresentam outras patologias associadas como ansiedade e depressão, além da sua rotina de sono alterada, consequentemente afetando sua qualidade de vida, além de afetar também a vida do cuidador responsável pelo paciente (THOMAS *et al.*, 2015).

Com a progressão da doença, os idosos com DA precisam de cuidados e atenção 24 horas por dia, sendo de um familiar ou um cuidador contratado (MOISE; SCHWARZINGER; UM, 2004). Geralmente quando o cuidador também é familiar, com o decorrer da doença o paciente acaba perdendo a noção da sua atual situação, o que acaba causando um sofrimento muito maior aos responsáveis e/ou familiares (COOPER; BALAMURALI; LIVINGSTON, 2007; COOPER; SELWOOD; LIVINGSTON, 2008).

O conceito de qualidade de vida é bastante diversificado e o indivíduo só é capaz de opinar sobre sua qualidade de vida em seu estado de consciência lúcido e, devido a isso, pacientes em estado moderado/grave com DA não conseguem mais ter noção da sua atual qualidade de vida (WALTERS, 2009).

Para os cuidadores o conceito de qualidade é ainda mais variável, pois todos têm acesso a uma série de memórias que os pacientes não podem ou não conseguem ter acesso ou ainda, usam do estado saudável do paciente para comparar com a atual vida após anos de diagnóstico (WOLSTENHOLME *et al.*, 2002).

Para avaliar a qualidade de vida de um paciente é importante avaliar conceitos básicos como: alimentação, sono, socialização com amigos, família e afetivo, atividades

básicas de lazer, hábitos de higiene e, principalmente, autonomia para realizar todas essas coisas (KRONBORG ANDERSEN *et al.*, 2003).

## 1.5. Sintomas

Os principais critérios clínicos para o diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) se concentram na presença de sintomas cognitivos ou comportamentais que interferem no funcionamento diário e representam um declínio em relação aos níveis anteriores de funcionamento (MCKHANN *et al.*, 2011).

O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante a combinação de anamnese com paciente e informante que tenha conhecimento da história do paciente e de avaliação cognitiva objetiva, mediante exame breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. Essas deficiências cognitivas ou comportamentais devem abranger um mínimo de dois domínios, como capacidade prejudicada de lembrar novas informações, raciocínio prejudicado ou mudanças na personalidade e no comportamento (FROTA *et al.*, 2011).

A DA costuma evoluir para vários estágios de forma lenta e inexorável, ou seja, não há o que possa ser feito para barrar o avanço da doença. A partir do diagnóstico, a sobrevida média das pessoas acometidas pela DA oscila entre oito e 10 anos (LAVIER *et al.*, 2016).

O quadro clínico costuma ser dividido em quatro estágios:

- estágio 1 (forma inicial):
  - alterações na memória, na personalidade e nas habilidades visuais e espaciais;
- estágio 2 (forma moderada):
  - dificuldade para falar, realizar tarefas simples e coordenar movimentos;
  - agitação e insônia;
- estágio 3 (forma grave):
  - resistência à execução de tarefas diárias;
  - incontinência urinária e fecal;
  - dificuldade para comer;
  - deficiência motora progressiva;
- estágio 4 (terminal):

- restrição ao leito;
- mutismo;
- dor à deglutição;
- infecções intercorrentes.

### **1.5.1. Sintomas não-cognitivos**

Embora os sintomas cognitivos sejam frequentemente considerados a característica marcante da DA, os pacientes costumam apresentar uma ampla gama de sintomas comportamentais e psicológicos de demência, como hiperatividade (agitação e irritabilidade), psicose (delírios e alucinações), sintomas afetivos (depressão e ansiedade) e apatia (AALTEN *et al.*, 2005).

Estudos transversais estimam que os sintomas comportamentais são altamente prevalentes, com 96% dos pacientes exibindo pelo menos um entre seis sintomas (PETROVIC *et al.*, 2007). Eles estão associados ao aumento do risco de institucionalização, dificuldades nas funções diárias e aumento da sobrecarga do cuidador (CLYBURN *et al.*, 2000; YAFFE *et al.*, 2002). A apatia e depressão são os sintomas comportamentais mais prevalentes em pacientes com DA, e a apatia tende a ter o maior grau de gravidade devido a sua alta persistência (AALTEN *et al.*, 2005; STEINBERG *et al.*, 2008).

A forte conexão entre sintomas comportamentais e a DA pode ser explicada como uma reação psicológica à experiência de declínio cognitivo ou pode refletir o processo neurodegenerativo subjacente à medida que estruturas cerebrais importantes no comportamento e na emoção são afetadas (GEDA *et al.*, 2013).

#### **1.5.1.1. Depressão na doença de Alzheimer**

A depressão está associada a um risco geral aumentado de desenvolver a DA na população em geral, bem como a um risco aumentado de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CHERBUIN; KIM; ANSTEY, 2015; MOURAO *et al.*, 2016). A prevalência combinada de depressão na DA varia 42%, e uma questão chave que ainda precisa ser elucidada é se a depressão em si é um fator de risco

para demência ou se faz parte dos sintomas prodrômicos da demência (BYERS; YAFFE, 2011; ZHAO *et al.*, 2003).

As evidências de um estudo de coorte publicado recentemente, em que os sintomas depressivos durante a vida adulta, mas não na meia-idade, foram associados a um risco aumentado de demência, sugere que a depressão pode ser uma característica prodrômica da demência ou que os dois surgem de vias fisiopatológicas comuns e fatores de risco (SINGH-MANOUX *et al.*, 2017). As vias propostas que ligam a depressão à demência incluem a doença vascular, o aumento do cortisol levando à atrofia do hipocampo e aumento da produção de  $\beta$ -amiloide iniciada por meio de uma resposta ao estresse por glicocorticoides circulantes aumentados (BYERS; YAFFE, 2011; TAYLOR; AIZENSTEIN; ALEXOPOULOS, 2013).

Em uma meta-análise com estudos de neuroimagem, tanto a DA quanto a depressão tardia foram associadas a uma redução no volume do hipocampo bilateral (BOCCIA; ACIERNO; PICCARDI, 2015). No entanto, não está claro se a atrofia hipocampal observada em pacientes com depressão tardia serve como um fator de risco direto para a DA ou é parte do pródromo da DA.

Os pacientes com DA geralmente apresentam sintomas mais leves, como isolamento social, abstinência e irritabilidade, e podem não desenvolver episódios depressivos maiores, cabendo ao médico decidir quais sintomas são prováveis de depressão e quais pode ser um resultado direto de sintomas de demência não relacionados ao humor (OLIN *et al.*, 2001). Um diagnóstico de depressão na DA só deve ser feito na presença de humor deprimido clinicamente significativo ou diminuição do afeto/prazer positivo em resposta às atividades usuais. Alguns indivíduos, como aqueles com história de episódios depressivos maiores recorrentes antes do início da DA podem ser melhor classificados como portadores de DA e Transtorno depressivo maior.

#### 1.5.1.2. Sono na doença de Alzheimer

O sono apresenta um papel crucial na DA. Estudos apontam que o sono apresenta um papel importante na depuração de  $\beta$ -amiloide (XIE *et al.*, 2013). Em roedores, a restrição de sono levou um aumento no acúmulo de A $\beta$  no líquido cefalorraquidiano (KANG *et al.*, 2009). Em um modelo de uma mosca da espécie *Drosophila melanogaster* de DA, a restrição crônica de sono também resultou em um maior acúmulo de A $\beta$  (TABUCHI *et al.*, 2015).

Estudos de imagem revelaram associações entre auto relatos de menor duração do sono ou má qualidade do sono e carga de A $\beta$  mais alta no cérebro, em indivíduos saudáveis, o que é um fator de risco para DA (SPIRA *et al.*, 2013). Essa associação tem sido considerada bidirecional porque o aumento da A $\beta$  também pode levar a prejuízos no sono (JU *et al.*, 2013). Notavelmente, o aumento da A $\beta$  no cérebro tem sido associado com comprometimento da função cerebral. Assim, as estratégias que prevenir o acúmulo de A $\beta$  no cérebro pode prevenir o envelhecimento cerebral e ser útil na prevenção da DA. (MUCKLE; SEKLOE, 2014; SHOKRI-KOJORI *et al.*, 2018).

## 1.6. Fisiopatologia

As características patológicas da DA são as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares. Além disso, são observados fios de neurófilos, neurites distróficas, astrogliose associada e ativação microglial, e a angiopatia amiloide cerebral frequentemente coexistente (SERRANO-POZO *et al.*, 2011). As consequências desses processos patológicos incluem neurodegeneração com perda sináptica e neuronal levando à atrofia macroscópica. A patologia mista ocorre particularmente em indivíduos mais velhos, e inclui doença vascular e corpos de Lewy (SCHNEIDER *et al.*, 2019).

Os emaranhados neurofibrilares são compostos principalmente de filamentos helicoidais pareados que consistem em proteína tau hiperfosforilada (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018). A patologia da tau geralmente começa no allocórtex do lobo temporal medial (córtex entorrinal e hipocampo) antes de se espalhar para o isocórtex associativo. As áreas sensoriais, motoras e visuais primárias tendem a ser relativamente poupadas. A perda neuronal e de sinapses normalmente acompanha a formação de emaranhados e, como tal, as características clínicas e a gravidade da DA são melhor correlacionadas com a patologia NFT (SERRANO-POZO *et al.*, 2011), enquanto a patologia  $\beta$ -amilóide atinge um platô no início da fase sintomática da doença (INGELSSON *et al.*, 2004).

Outra característica patológica importante na DA é a liberação exacerbada de aminoácidos excitatórios no SNC, causando excitotoxicidade, o que gera em consequência neurotoxicidade e morte neuronal. Isso é gerado pela superexposição ao neurotransmissor L-glu na fenda sináptica e a superestimulação dos receptores glutamatérgicos gerando morte neuronal e consequente progressão na DA (LIPTON, 2005).

## 1.7. Teorias bioquímicas de origem da patologia

### 1.7.1. Hipótese da cascata amiloide

A hipótese da cascata amiloide se concentra no processamento anormal da proteína precursora amiloide (APP), levando à produção de proteínas beta amilóides (A $\beta$ ). A maioria das mutações se aglomeram na proteína ou muito perto dos locais dentro da APP que normalmente são clivados por proteases chamadas de alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), e gama ( $\gamma$ ) secretases. Essas mutações promovem geração de A $\beta$  ao favorecer o processamento proteolítico de APP por  $\beta$ -secretases (CAI; GOLDE; YOUNKIN, 1993; CITRON *et al.*, 1992; SUZUKI *et al.*, 1994).

As enzimas secretases clivam a APP e as alterações desse processo, especificamente mutações em  $\gamma$ -secretases e  $\beta$ -secretases, ocasiona produção anormal de A $\beta$ , desencadeando um acúmulo desta substância tóxica, o que leva ao dano sináptico e perda de neurônios e, finalmente, às marcas patológicas da DA - placas amilóides e emaranhados neurofibrilares (NFTs) compostos de proteína tau hiperfosforilada, resultando em neurodegeneração (MURPHY; LEVINE, 2010; SERRANO-POZO *et al.*, 2011).

### 1.7.2. Hipótese Tau

A proteína Tau é uma das proteínas de citoesqueleto associada na estabilização dos microtúbulos (MAPs) neuronais que desempenha um papel no desenvolvimento dos processos celulares, estabelecimento da polaridade celular e transporte intracelular (DREWES; EBNETH; MANDELKOW, 1998). A hiperfosforilação dessa proteína Tau faz com que ela se acumule nessas massas, formando os NFTs dentro dos corpos das células nervosas (DELACOURTE; BUÉE, 1997; MANDELKOW; MANDELKOW, 2011; TROJANOWSKI; HAMPEL, 2011). Esses emaranhados, então, interagem de forma aberrante com as proteínas celulares, impedindo-as de executar suas funções normais.

Algumas pesquisas sugerem que o acúmulo de A $\beta$  pode iniciar o processo de hiperforforilação (BLOOM, 2014). Além disso, há evidências de que a Tau tóxica pode aumentar a produção de A $\beta$  por meio de um mecanismo de *feedback* positivo (HUANG; JIANG, 2009).

### **1.7.3. Hipótese colinérgica**

De acordo com a hipótese colinérgica, a disfunção do sistema colinérgico é suficiente para produzir uma deficiência de memória em modelos animais, a qual é semelhante à DA (BARTUS RT *et al.*, 1982). Um avanço inicial na caracterização da doença veio na década de 1970, com a demonstração de um déficit colinérgico no cérebro de pacientes pós-morte com DA, mediada por déficit na enzima colina acetiltransferase (ChAT) (AULD *et al.*, 2002). Ocorrendo também uma redução dos marcadores colinérgicos, sendo que a ChAT e a enzima acetilcolinesterase (AChE) tiveram sua atividade reduzida no córtex cerebral de pacientes portadores da doença de Alzheimer (WEINER *et al.*, 1998).

O sistema colinérgico está distribuído em regiões do cérebro como o núcleo basal, amígdala e hipocampo, sendo representado pelos receptores nicotínicos (nAChR) e muscarínicos (mAChR). Os mAChR, sendo os subtipos M1, M2 e M4 distribuídos nessas regiões, possuem um papel importante na aprendizagem e consolidação da memória (FERREIRA *et al.*, 2003; IZQUIERDO *et al.*, 1992).

Portanto, o reconhecimento do papel de acetilcolina na memória e aprendizagem levou a hipótese colinérgica da DA, o que conduziu à tentativa farmacoterapêutica de aumentar a atividade colinérgica muscarínica no sistema nervoso central (SNC) (BOWEN *et al.*, 1976; DAVIES; MALONEY, 1976; DRACHMAN; LEAVITT; MA, 1974).

### **1.7.4. Excitotoxicidade**

A excitotoxicidade ocorre pela liberação exacerbada de aminoácidos excitatórios no SNC, o que gera em consequência neurotoxicidade e morte neuronal. Sendo o L-glutamato (L-glu) o principal neurotransmissor excitatório do SNC de mamíferos, a superexposição ao neurotransmissor L-glu na fenda sináptica e a superestimulação dos receptores glutamatérgicos, em especial o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), desempenha um papel importante na perda neuronal progressiva que ocorre na DA (LIPTON, 2005).

O L-glu apresenta um papel essencial no SNC apresentando funções metabólicas idênticas às exercidas em outros tecidos, predominantemente biossíntese de proteínas (VALLI; SOBRINHO, 2014). Considera-se também sua participação no desenvolvimento neural, na plasticidade sináptica, no aprendizado, na memória, na epilepsia, na isquemia

neural, na tolerância e dependência a drogas, na dor neuropática, na ansiedade e na depressão (FEATHERSTONE, 2010; YERNOOL *et al.*, 2004). Seus receptores podem ser classificados em dois grupos, sendo os receptores glutamatérgicos ionotrópicos do tipo de NMDA, AMPA e Cainato e os metabotrópicos, divididos em 3 grupos, sendo ele mGluR1s e mGluR5s do grupo I, mGluR2s e mGluR3s que pertencem ao grupo II e mGluR4s, mGluR6s, mGluR7s e mGluR8s que fazem parte do grupo III (LAU; TYMIANSKI, 2010; TANABE *et al.*, 1993).

A hiperativação dos receptores de NMDA permite o influxo excessivo de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e sódio ( $\text{Na}^+$ ) que gera uma hiperexcitabilidade neuronal, além do aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Concentrações excessivas de cálcio intracelular causam a ativação de vias intracelulares que levam tanto a efeitos fisiológicos (ou seja, aprendizagem e memória) e processos patológicos (ou seja, lesão excitotóxica) (LAU; TYMIANSKI, 2010). Porém, a transmissão sináptica mediada pelo L-glu é crítica para o funcionamento normal do SNC visto que a ativação excessiva do receptor de NMDA, em particular, leva à produção de radicais e outros processos enzimáticos que contribuem para a morte celular (LIPTON; NICOTERA, 1998).

### **1.7.5. Neuroinflamação**

A neuroinflamação é caracterizada pela liberação de citocinas e quimiocinas pela micróglia, neurônios e astrócitos, induzida pelo acúmulo do peptídeo beta-amiloide e de APP. Essas citocinas e quimiocinas também promovem a deposição de beta-amiloide, formando assim um ciclo vicioso (PARK; HAN; MOOK-JUNG, 2020; SOLFRIZZI *et al.*, 2006; MORALES *et al.*, 2014).

Algumas citocinas pró-inflamatórias estão diretamente relacionadas com a patologia da DA, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-18 (IL-18), interleucina-6 (IL-6) e a citocina de fator de necrose tumoral  $\alpha$  ( $\text{TNF}\alpha$ ); e citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10) (CARSON *et al.*, 2006; SHASTRI; BONIFATI; KISHORE, 2013).

O aumento do nível de IL-1 está relacionado à formação de placas beta-amiloide, fosforilação de tau e formação de emaranhados neurofibrilares, além disso, a IL-1 foi relatada como moduladora de neurônios no hipocampo, desencadeando o comprometimento sináptico dos potenciais de longo prazo relacionado à idade (ITALIANI *et al.*, 2018). Já a interleucina-18 (IL-18), pode induzir a expressão de interferon- $\gamma$ , podendo também iniciar a degeneração celular e aumentar a produção de placas,

tipicamente relacionada a DA (OJALA *et al.*, 2009). A citocina pró-inflamatória interleucina-6 (IL-6), apresenta seus níveis elevados no cérebro de pacientes com DA, e estão ligados às placas difusas que representam o estágio inicial da formação de placas (HUELL *et al.*, 1995). TNF $\alpha$  é uma das citocinas mais bem definidas durante a patogênese da DA, pois o nível de TNF $\alpha$  está fortemente correlacionado com o declínio cognitivo, a toxicidade neuronal e apoptose cerebral (PARK; HAN; MOOK-JUNG, 2020).

A interleucina-10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória, que reduz os níveis de inflamação durante a patogênese da DA. Porém, níveis aumentados de IL-10 tem sido reportado em cérebro de pacientes com doenças neurológicas, inclusive DA, quando comparado com o controle, e talvez funcione como um mecanismo compensatório do cérebro. Outros estudos não detectaram mudanças nos níveis de IL-10 (ANGELOPOULOS *et al.*, 2008; BONOTIS *et al.*, 2008; SWARDFAGER *et al.*, 2010).

## 1.8. Farmacoterapia atual na DA

De acordo com o a hipótese colinérgica, a principal causa da DA é a redução da síntese de acetilcolina (BARTUS RT *et al.*, 1982). Uma das estratégias terapêuticas é aumentar os níveis de acetilcolina no cérebro por meio da inibição da atividade biológica da AChE. Portanto, os inibidores da AChE são usados para limitar a degradação da ACh sendo capazes de aumentar a função das células neurais, aumentando a concentração de ACh (ISAAC; QUINN; TABET, 2008).

Vários fármacos foram desenvolvidos e são utilizados na terapêutica, são eles o donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina as quatro drogas utilizadas no tratamento da DA, atualmente disponíveis no mercado (WEINSTOCK *et al.*, 2001). No entanto, a eficácia desses medicamentos é limitada, e esses medicamentos têm mostrado desencadear vários efeitos colaterais associados à dose, particularmente em doses mais altas (ROGERS; FRIEDHOFF; DONEPEZIL STUDY GROUP, 1996). A galantamina e o donepezil são inibidores da AChE, enquanto a rivastigmina é um inibidor reversível da AChE e da butirilcolinesterase (BChE) (OLIN *et al.*, 2001). Notavelmente, o donepezil é altamente seletivo para AChE em comparação com BChE. As doses com potencial inibitório da AChE (valores IC<sub>50</sub>) de tacrina, donepezil, rivastigmina e fisostigmina são 77; 6,7; 4,3 e 0,67 nM, respectivamente (OLIN *et al.*, 2001; ROGERS; FRIEDHOFF; DONEPEZIL STUDY GROUP, 1996). A memantina é um antagonista dos receptores de NMDA. Os receptores de NMDA são os principais receptores do neurotransmissor

excitatório glutamato e responsáveis por neurotoxicidade celular mediando principalmente níveis elevados de cálcio (WEINSTOCK *et al.*, 2001).

Embora eficazes em seus transtornos específicos, na maioria dos estudos os ansiolíticos/antidepressivos demonstraram resultados negativos em estudos envolvendo pacientes com DA (FARINA *et al.*, 2017). Foram realizados ensaios clínicos envolvendo citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, venlafaxina e mirtazapina. Em uma meta-análise, um benefício não estatisticamente significativo foi observado para os antidepressivos em comparação com o placebo nas chances de resposta, onde a resposta foi geralmente definida como melhora de 50% na escala utilizada (NELSON; DEVANAND, 2011).

Estudos feitos com sertralina e mirtazapina em pacientes depressivos com demência não mostraram relevância estatística se comparado com o grupo placebo; além disso, os pacientes demonstraram alguns efeitos adversos significantes como diarreia, indigestão, boca seca e tontura, que foram mais comuns no grupo tratado (KNAPP *et al.*, 2017; LIPTON; ROSENBERG, 1994).

### **1.9. O sistema endocanabinóide (SEC)**

O sistema endocanabinóide foi descoberto a partir da molécula presente na planta *Cannabis sativa*, o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). Percebeu-se que essa molécula se ligava a receptores específicos que ainda não possuíam agonistas endógenos (MECHOULAM *et al.*, 1995).

Atualmente, o SEC é conhecido por apresentar dois receptores canabinóides, denominados de receptor canabinóide tipo 1 (CB1) e receptor canabinóide tipo 2 (CB2). Estes são receptores acoplados à proteína G (GPCRs) (HOWLETT; ABOOD, 2017; WESTLAKE *et al.*, 1994). Há também dois ligantes endógenos, os “endocanabinóides” *N*-araquidonoiletanolamina (anandamida-AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), além das enzimas responsáveis pela biossíntese de endocanabinóides, sendo a fosfolipase D seletiva de *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) para anandamida e a diacilglicerol lipase (DAGL)  $\alpha$  e  $\beta$ , para 2-AG (MECHOULAM *et al.*, 1991; DEVANE *et al.*, 1992; MECHOULAM *et al.*, 1995). Apresentam também as enzimas de inativação hidrolítica, a amida hidrólase de ácido graxo (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL), para anandamida e 2-AG, respectivamente (MARZO; DE PETROCELLIS, 2014; WATKINS; KIM, 2014). Os receptores canabinóides estão amplamente distribuídos pelo corpo, sendo

os CB1 encontrado mais especificamente em tecidos do SNC, e os receptores do tipo CB2 encontrados em maior quantidade nos tecidos periféricos e sistema imunológico (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010; FREUND; KATONA; PIOMELLI, 2003; SIERRA *et al.*, 2015).

Os receptores canabinóides estão localizados pré-sinápticamente na membrana plasmática das terminações nervosas e inibem a liberação de transmissores por essas terminações (NIELSEN *et al.*, 2019). Contudo, podem aumentar a atividade de algumas vias neuronais pela inibição de conexões inibitórias (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). Após a descoberta dos receptores canabinóides no cérebro de ratos em 1980, a localização desses receptores foi mapeada em espécies de mamíferos, incluindo seres humanos, e mostrou-se presente em todo o hipocampo, nos núcleos da base e no cerebelo (GERARD *et al.*, 1991; MATSUDA *et al.*, 1990).

Em 1992, a AEA foi o primeiro ligante endógeno para esses receptores, e foi isolado do cérebro de porco (MECHOULAM, 1995). Três anos depois, verificou-se que o 2-AG, um intermediário em várias vias de sinalização, interagia com receptores canabinóides e foi relatado como o segundo canabinóide endógeno (SUGIURA *et al.*, 1995; HANUS, 2001).

O SEC é bastante complexo devido à promiscuidade dos seus mediadores e a sobreposição com outras vias e processos metabólicos. Os principais elementos envolvidos no que chamamos de Endocanabinoidoma, que nada mais é do que o SEC expandido é: existência de canabinóides endógenos, degradação endocanabinóide, ativação direta do CB1, a inibição de FAAH, que aumenta os níveis de anandamida (DI MARZO, 2018). Os endocanabinóides podem se ligar a outros receptores além de CB1 e CB2, alguns deles são os TRPVs, como o membro 1 da subfamília V do canal catiônico potencial do receptor transitório (TRPV1), GPCR órfão 119 (GPR119), GPCR órfão 55 (GPR55) e Receptor Vanilóide, e os Receptores ativados pela proliferação de peroxissomos (PPARS) (ROSS, 2007).

É importante ressaltar algumas funcionalidades do endocanabinoidoma que pode ser usado como estratégia no tratamento da DA e também possíveis mecanismos de ação pelos quais os fitocanabinoides atuam. O SEC modula a atividade das vias GABAérgicas, glutamatérgicas, serotoninérgicas e dopaminérgicas no SNC. Além disso, regula a potenciação de longa duração (PLD) e a depressão de longa duração (LTD), regulando assim a plasticidade sináptica e, conseqüentemente, o aprendizado e a memória (XU; CHEN, 2015). O SEC também desempenha um papel central na prevenção

da excitotoxicidade dos receptores NMDA mediado por glutamato evitando dano neural em um ambiente inflamatório (RODRÍGUEZ-MUÑOZ *et al.*, 2016). Outras funções importantes do ECS no SNC incluem a modulação da função cerebral de recompensa, regulação da emoção, nocicepção e homeostase do sono (BARRIE; MANOLIOS, 2017; PARSONS; HURD, 2015; PAVA; MAKRIYANNIS; LOVINGER, 2016).

### 1.10. O potencial dos fitocanabinóides

A *Cannabis sativa*, uma planta conhecida popularmente como maconha (HORVATH, 2019) tem sido cultivada pelo homem a aproximadamente 4.000 a.C., para a obtenção de fibras, para a fabricação de tecidos e cordoaria a partir do seu caule, dada a grande resistência do mesmo (LI, 1974; SMITH, 2005; BORGELT *et al.*, 2013).

O uso da *Cannabis* sp. para fins medicinais foi datado pelos chineses em aproximadamente 2.700 a.C. (LI, 1974). A *Cannabis* foi relatada na farmacopeia mais antiga do mundo e as indicações para o uso de Cannabis incluíam a dor reumática, constipação intestinal, distúrbios do sistema reprodutor feminino, malária e para anestesiarem pacientes durante procedimentos cirúrgicos (ZUARDI, 2006; WALKER, 1983; MECHOULAM, 1986).

Estudos atuais demonstraram que a *Cannabis* desempenha propriedades farmacológicas com efeitos antiemético, estimulante do apetite, analgésico, euforizante, anti-inflamatório, anticonvulsivante e sedativo (DE PETROCELLIS *et al.*, 2011; FOLTIN, 2012; WALKER; HUANG, 2002; ZUARDI, 2006). No entanto, suas aplicações clínicas permanecem circunscritas, em grande parte devido aos conhecidos efeitos psicoativos do THC (BRENTS; PRATHER, 2014; WILEY; MARUSICH; HUFFMAN, 2014).

Até o momento, mais de 100 fitocanabinóides terpenofenólicos foram isolados da *Cannabis sativa* (DE PETROCELLIS *et al.*, 2011). Os canabinoides (Cbs) mais elucidados até o presente momento são o THC, como constituinte psicoativo presente majoritariamente na planta e o canabidiol (CBD) que não apresenta efeitos psicoativos (TELLIOGLU; CELEBI, 2014). Outros fitocanabinóides, incluindo Tetrahydrocannabinol, Canabigerol e Canabicromeno, também exercem efeitos de interesse terapêutico, mas até o momento são menos comentados que os CBs CBD e THC (RUSSO; MCPARTLAND, 2003).

Além dos mais de 100 CBs elucidados até o momento, a *Cannabis* apresenta em sua composição outros metabólitos importantes de interesse farmacológico, sendo eles flavonoides, terpenoides, esteróis, entre outros (JIN *et al.*, 2020). A concentração desses metabólitos assim como dos próprios CBs variam de acordo com a espécie de planta a ser cultivada, assim como a forma de cultivo (KUMAR *et al.*, 2021).

Apesar de determinadas doenças exigirem concentrações maiores de CBs específicos e até mesmo isolados, uma característica interessante da planta é que ela exerce o que conhecemos por efeito comitiva ou “*Entourage*”, que é formado quando se tem um extrato bruto da *Cannabis* contendo além dos CBs os demais metabólitos da planta (RUSSO, 2011). Esse efeito comitiva apresenta quatro características importantes, como (I) efeitos multialvo; (II) efeitos farmacocinéticos tais como solubilidade melhorada ou capacidade de biodisponibilidade; (III) interações de agentes que afetam a resistência bacteriana; e (IV) modulação de eventos adversos, fazendo com que a utilização de todos os componentes da planta sejam levados em consideração na hora de escolher uma terapia (WAGNER; ULRICH-MERZENICH, 2009).

O potencial terapêutico da planta *Cannabis sativa* atualmente é bastante sugerido, em algumas doenças como epilepsia e esclerose múltipla já apresenta bastante elucidação, inclusive medicamentos específicos disponíveis nas farmácias no Brasil (FRIEDMAN; SIRVEN, 2017; MARKOVÀ *et al.*, 2019). Outras doenças também são apontadas como potencial alvo terapêutico da planta, porém ainda não apresentam pesquisas clínicas suficientes, sendo elas, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington, dor, ansiedade, depressão, entre outros (IANNOTTI; DI MARZO; PETROSINO, 2016).

### **1.11. Evidências da participação do SEC na DA**

Achados não clínicos revelaram neurofisiologicamente a importância do SEC como neuromodulador na DA por parte dos seus diferentes componentes, sejam eles os receptores (CB1 e CB2), as enzimas de degradação (amida hidrolase de ácidos graxos - FAAH e a 2-monoacilglicerol - MAGL) ou ainda os endocanabinoides produzidos AEA e 2-AG.

A ativação do CB1 hiperpolariza as membranas neurais, regulando as vias de transdução de sinal, e conseqüentemente modulando a liberação de neurotransmissores e citocinas (MARSICANO *et al.*, 2003). Nesse contexto, um estudo (FARKAS *et al.*, 2012)

relatou a regulação positiva de CB1 em casos precoces de DA, o que pode ser um mecanismo neuroprotetor compensatório e resposta anti-inflamatória à excitotoxicidade. Outros achados demonstraram que os neurônios que expressam o receptor CB1, no córtex pré-frontal, degeneraram em caso de demência do tipo Braak tau. Essa é uma área onde os receptores CB1 são altamente localizados e com relevância bem estudada para a progressão da DA (FARKAS *et al.*, 2012). Ademais, a nitração da proteína receptora CB1 é aprimorada na DA, possivelmente contribuindo para o comprometimento do receptor e diminuição da sinalização *downstream* (RAMÍREZ *et al.*, 2005). Logo, esses achados sugerem que o agonismo de CB1 pode promover uma sobrevida neural durante a excitotoxicidade na demência, o que poderia ser um alvo terapêutico para a DA.

Outro alvo potencial é a FAAH, enzima que degrada a AEA, e é uma chave reguladora do SEC. Esta foi super-expressa em astrócitos próximos às placas beta-amiloides nas regiões entorrinal e parahipocâmpais do cérebro de pacientes com DA, e pode contribuir para a neuroinflamação por aumento da degradação de AEA em ácido araquidônico. Nesse mesmo estudo, as células microgлияis encontradas nas mesmas placas mostrou *upregulation* do receptor CB2 (BENITO *et al.*, 2003).

Também foi observado que os níveis do receptor CB2 foram 40% mais altos em nível de córtex frontal nas amostras de cérebros de portadores de DA em comparação com os controles, e foram positivamente correlacionados com 40% do aumento nos níveis de A $\beta$  (RAMÍREZ *et al.*, 2005). Ensaios *in vitro* com o agonista JWH-015 do receptor CB2 removeram os depósitos de beta-amilóide em até 64%, propondo a ideia de que os níveis de CB2 podem estar correlacionados ao aumento de beta-amilóides, e que agonistas desse receptor podem desencadear aumento da remoção dos beta-amilóides por ativação de macrófagos (TOLÓN *et al.*, 2009).

Diante das evidências que mostram a participação dos componentes do SEC em vias neuroprotetoras para a DA frente aos achados que comprovam o uso eficaz dos canabinóides em eventos de neuroinflamação e neuroproteção, faz-se essenciais mais estudos clínicos que possam investigar a eficácia terapêutica dos canabinóides no tratamento da DA.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Geral

- avaliar o efeito de microdoses de fitocanabinoides nos sintomas neuropsiquiátricos, sono e qualidade de vida da *doença de Alzheimer*.

### 2.2. Específicos

- avaliar o efeito de microdoses de canabinoides nos sintomas depressivos na DA;
- avaliar o efeito de microdoses de canabinoides no sono e sonolência diurna na DA;
- avaliar o efeito de microdoses de canabinoides na qualidade de vida na DA;
- avaliar o efeito de microdoses de canabinoides nos sintomas neuropsiquiátricos na DA; e
- avaliar o perfil socioeconômico de indivíduos com DA.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Descrição do estudo e comitê de ética

O projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Estadual do Oeste Paranaense sobre o protocolo CAEE 098 13219.9.0000.0107.

O tempo do seguimento do estudo foi de seis meses e foram avaliados 25 pacientes, sendo divididos em dois grupos, sendo um deles o grupo placebo e o segundo o grupo tratado.

O tratamento foi composto de um extrato da planta *Cannabis sativa* rico em THC e diluída em azeite de oliva que foi produzido artesanalmente e doado pela Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (ABRACE), localizada no município de João Pessoa, na Paraíba. Cada paciente do grupo Cannabis recebeu diariamente uma dose de 0,5 mg de THC e 0,350 mg de CBD diluído em azeite de oliva acidez 0,5%, administrado por via oral, estando sua apresentação em forma líquida. Cada paciente tomou 0,5 mL do óleo em uma concentração de 1 mg/mL de THC e 0,7 mg/mL de CBD, administradas uma única vez ao dia, no período da noite após o jantar, por um período de 180 dias (6 meses). O placebo foi constituído apenas por azeite de oliva. Devido à concentração do grupo tratado ser muito baixa, o extrato com canabinoides não apresentou nenhum odor característico. Desta forma, os pacientes permaneceram cegados durante todo o seguimento do estudo, 6 meses.

Os pacientes foram avaliados a cada 45 dias com os seguintes questionários: Inventário Neuropsiquiátrico (INP); Escala de Depressão Geriátrica (EDG); Qualidade de vida na doença de Alzheimer versão paciente, versão cuidador e versão cuidador-paciente; Escala para depressão em demência de Cornell; Inventário de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP) e Escala de sonolência de Epworth (ESE). Todos os questionários são referências em seus domínios de avaliação e estão validados para o português/Brasil.

As variáveis comparadas neste estudo foram estatisticamente analisadas utilizando os *softwares* GraphPad Prism 7.0 e JAMOVI.

## 3.2. Critérios de inclusão e exclusão

### 3.2.1. Critérios de Inclusão

- o paciente deveria possuir mais de 60 anos;
- ser diagnosticado (provável) com DA segundo os critérios NINCS-ADRDA;
- estadiamento leve a moderado nas escalas CDR e FAST.

### 3.2.2. Critérios de Exclusão

- possuir outras condições do sistema nervoso central que causassem déficit's progressivos na memória e na cognição, como doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral;

- possuir condições sistêmicas que comprovadamente causam demência, como hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalcemia, neurosífilis e infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV);

- possuir condições induzidas por substâncias;

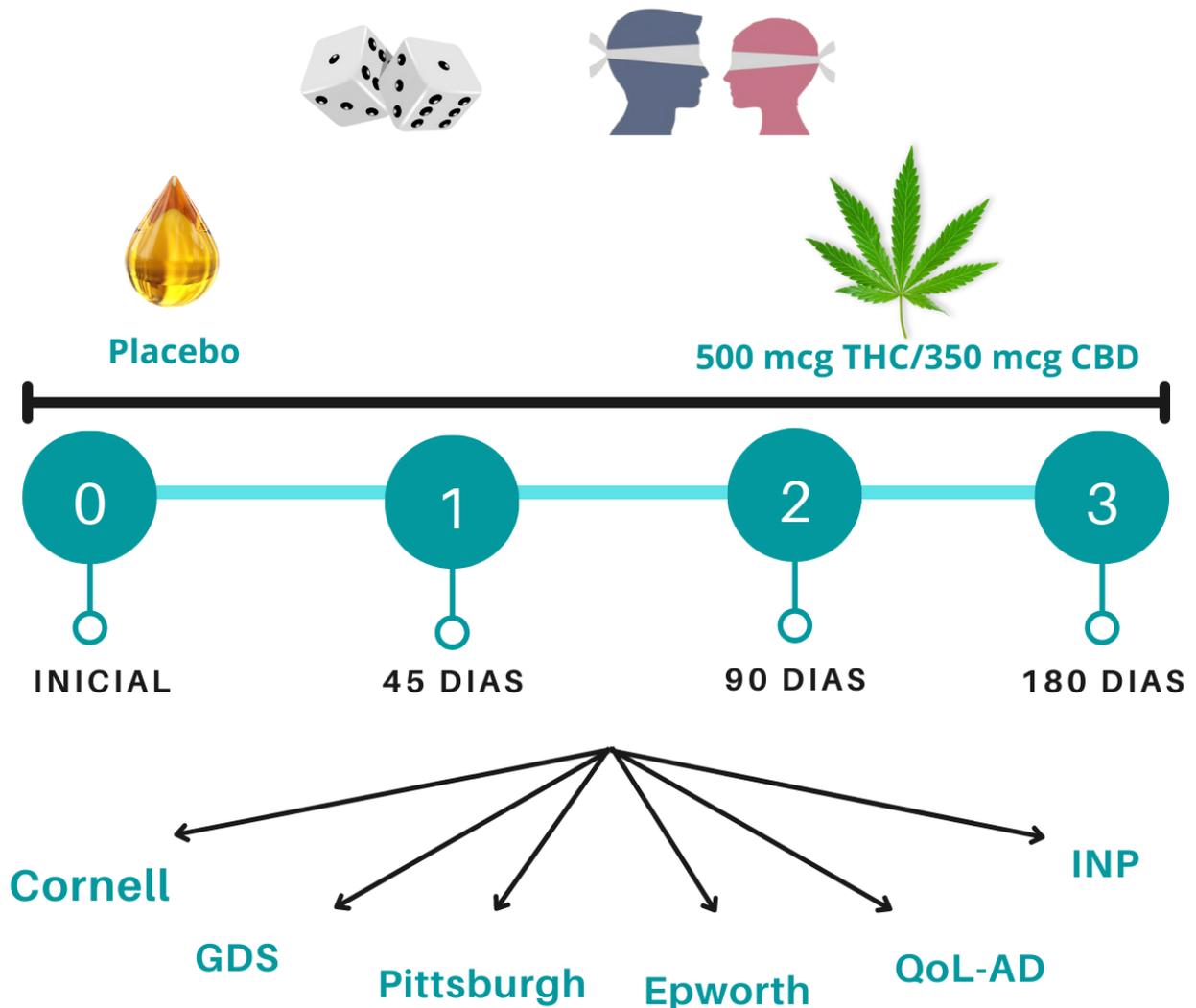
- possuir déficit que ocorrem exclusivamente durante o curso de injúrias psiquiátricas, como depressão. Apresentarem psicose ou parentes de primeiro grau com história de psicose, esquizofrenia, epilepsia ou história de abuso de substâncias psicoativas.

## 3.3. Desenho experimental

O desenho experimental consiste em um ensaio clínico randomizado e duplo cego e os grupos de estudo são formados por um grupo que fez uso de um extrato de Cannabis contendo 0,350 mg/mL de CBD e 0,5 mg/mL de THC e o grupo placebo que fez uso de um líquido com as mesmas características do extrato utilizado pelo grupo tratado. O extrato foi uma doação da ABRACE esperança, que fica localizada em João Pessoa, na Paraíba. A ABRACE é uma associação sem fins lucrativos que conseguiu *Habeas corpus* para cultivo de Cannabis e elaboração do óleo. Ambos os grupos foram avaliados por um período de 180 dias, sendo feito as avaliações a cada 45 dias pelos questionários Inventário Neuropsiquiátrico, Escala de Depressão Geriátrica, Qualidade de Vida na

doença de Alzheimer (QdV-DA), Escala para depressão em demência de Cornell, Inventário de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP) e Escala de sonolência de Epworth, que serão descritos mais detalhadamente a seguir (Figura 2).

**Figura 2.** Desenho experimental da pesquisa



Fonte: dos autores, 2022.

### 3.4. Questionários de avaliação

#### 3.4.1. Inventário Neuropsiquiátrico

O INP avalia 12 sintomas, divididos em 12 domínios (delírios, alucinações, agitação/agressão, disforia/depressão, ansiedade, euforia/euforia, apatia/indiferença, desinibição, irritabilidade/labilidade, aberrante comportamentos motores distúrbios comportamentais noturnos e distúrbios do apetite/alimentação) (KAUFER *et al.*, 2000).

Cada domínio é avaliado por uma pergunta de triagem por escrito que avalia a presença e gravidade das principais manifestações dos sintomas no passado mês. Todas as perguntas de triagem estão no formato "sim/não" e a gravidade é classificada como 'leve' = 1, 'moderada' = 2 e 'Grave' = 3. A pontuação de gravidade INP total varia de 0 a 36. Além disso, o INP avalia o cuidador principal. A escala de estresse é avaliada com 6 questões de nível de ponto, variando de "não emocionalmente estressante" a "extremamente estressante", e pontuação varia de 0 a 60 (CAMOZZATO *et al.*, 2015).

### **3.4.2. Escala de Depressão Geriátrica**

A EDG com 15 itens (EDG-15) é uma versão curta da escala original que foi elaborada por Sheikh & Yesavage (1986), a partir dos itens que mais fortemente se correlacionavam com o diagnóstico de depressão. A escala é composta por 15 itens e as respostas podem variar apenas entre "sim e não", sendo que o valor de cada resposta varia de acordo com a pergunta e o valor que caracteriza um paciente depressivo varia de acordo com a população estudada (PARADELA; LOURENÇO; VERAS, 2005).

### **3.4.3. Qualidade de Vida na doença de Alzheimer (QdV-DA)**

A escala de Qualidade de vida foi desenvolvida por Logsdon *et. al* (1999), e é um instrumento composto por 13 itens quantificados em uma escala de quatro pontos, sendo a pontuação 1 atribuída a qualificação ruim e a pontuação 4, à excelente. A pontuação total varia de 13 a 52, em que os índices mais altos indicam melhor qualidade de vida. A escala possui três versões de avaliação de qualidade de vida: o relato do paciente sobre a sua qualidade de vida, o relato do cuidador/familiar sobre a QV do paciente e a versão do cuidador/familiar sobre a sua própria qualidade de vida (VEITCH *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2003).

### **3.4.4. Escala para depressão em demência de Cornell**

A escala é composta de 19 questões, sendo elas aplicadas ao cuidador e confirmada com o paciente. Cada domínio apresenta alternativas que vão de ausente, somando 0 pontos, a grave, somando 2 pontos. A pontuação é de 38 pontos, sendo um

total maior que 10 pontos classificando como uma provável depressão maior, e acima de 18 pontos é classificado como depressão maior (ALEXOPOULOS *et al.*, 1988; CARTHERY-GOULART *et al.*, 2007).

### **3.4.5. Inventário de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP)**

O instrumento é constituído por 19 questões em auto-relato e cinco questões direcionadas ao cônjuge ou acompanhante de quarto. Em pacientes impossibilitados de responder às questões de auto-relato, todas as questões foram direcionadas ao cuidador. As últimas cinco questões são utilizadas apenas para a prática clínica, não contribuindo para a pontuação total do índice. As 19 questões são categorizadas em sete componentes, graduados em escores de zero (nenhuma dificuldade) a três (dificuldade grave).

Os componentes do IQSP são: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, alterações do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna do sono. A soma dos valores atribuídos aos sete componentes varia de zero a vinte e um no escore total do questionário indicando que quanto maior o número pior é a qualidade do sono. Um escore total maior que cinco indica que o indivíduo está apresentando grandes disfunções em pelo menos dois componentes, ou disfunção moderada em pelo menos três componentes (BUYSSE *et al.*, 1989).

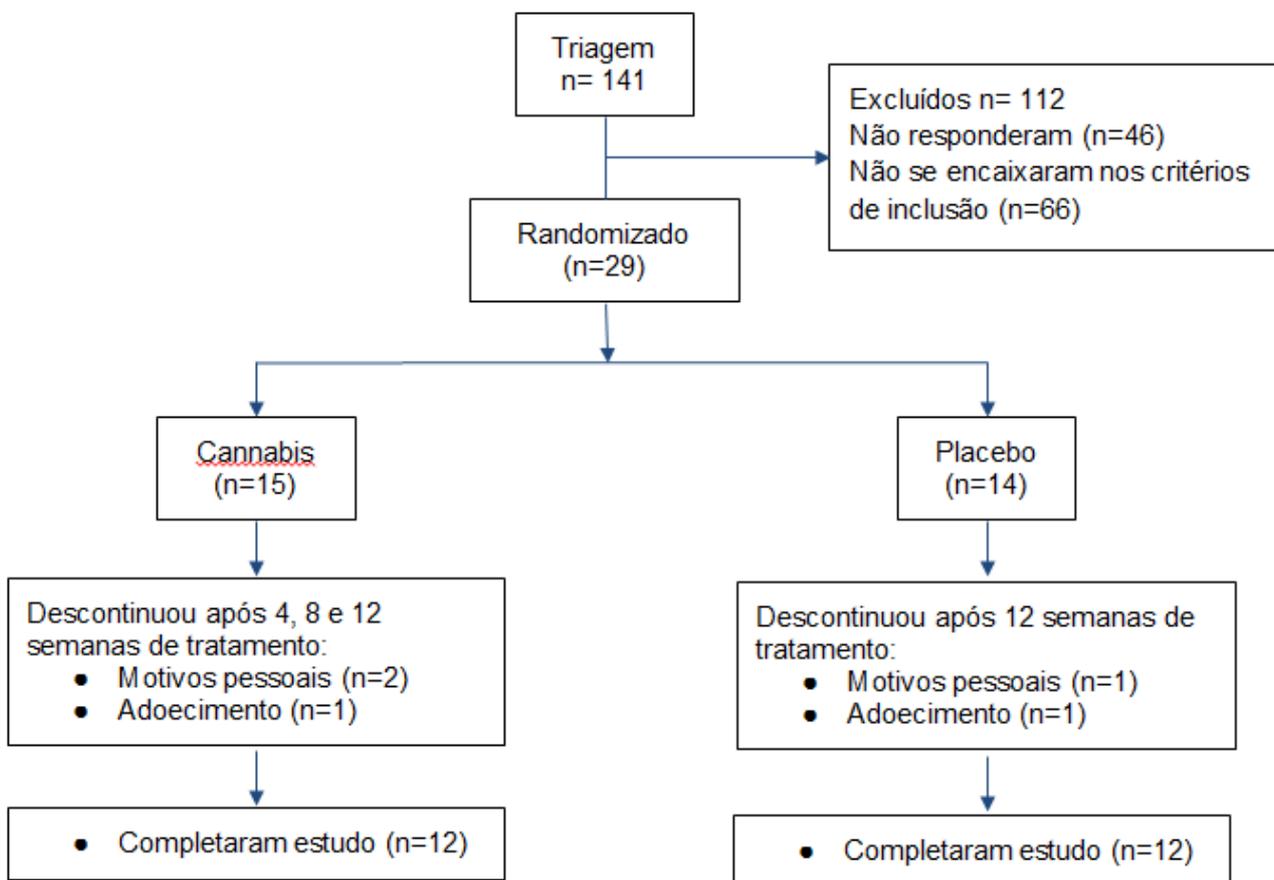
### **3.4.6. Escala de sonolência de Epworth**

O índice de sonolência diurna de Epworth é composto de 8 itens que são movidos pela pergunta: qual a probabilidade do paciente pegar no sono se tratando de determinada situação, a resposta pode variar de nenhuma, somando 0 pontos à forte, somando 3 pontos. A pontuação geral vai de 0 a 24, sendo uma pontuação maior que 10 indicando um possível distúrbio de sono (JOHNS, 1991; NAIMAIER BERTOLAZI *et al.*, 2009).

#### 4. RESULTADOS

Os pacientes foram randomizados em dois grupos sendo um deles o grupo placebo e outro grupo tratado com 0,500 mg de THC e 0,350 mg de CBD por um período de seis meses.

Foram triados 141 pacientes, desses 66 não se encaixaram nos critérios de inclusão, e 46 não deram retorno referente a participação do estudo. Com isso, foram randomizados 29 pacientes, sendo 15 incluídos no grupo tratado e 14 no grupo placebo (figura 3).



**Figura 3.** Fluxograma do estudo

**Fonte:** dos autores, 2022.

A tabela 1 representa os dados socioeconômico dos 24 pacientes que completaram os estudos. A maioria dos participantes era indivíduos do sexo feminino; a maioria é classificado como caucasiano; a maioria tem idade entre 70 e 79 anos; os dados mostram que o grau de escolaridade na maioria dos participantes foi de ensino fundamental

incompleto; a maior parte possui renda familiar entre R\$ 2.005 - R\$ 8.640; a maioria é não fumante; a maior parte não é etilista; a maior parte encontrava-se no grau de estadiamento CDR e classificação MMSE de 3 em ambas as escalas.

**Tabela 1.** Dados socioeconômicos dos pacientes

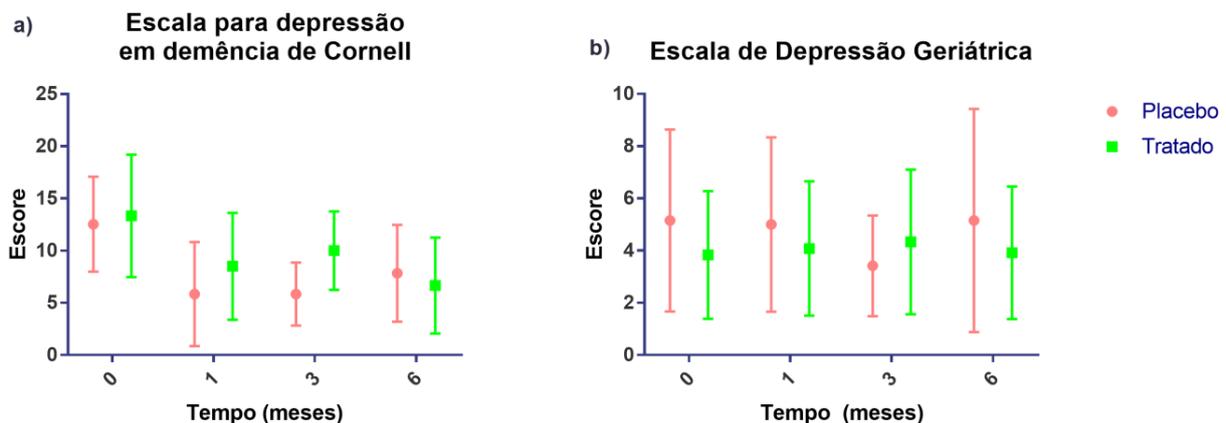
Dado sociodemográfico	Grupo tratado (THC/CBD)	Grupo placebo	Total
<b>Gênero (%)</b>			
Masculino	6 (21)	6 (21)	12 (43)
Feminino	8 (29)	8 (29)	16 (57)
<b>Etnia (%)</b>			
Caucasiano	12 (44)	12 (44)	24 (88)
Outro	2 (8)	1 (4)	3 (12)
<b>Idade (%)</b>			
60 – 69	4 (14)	3 (11)	7 (25)
70 – 79	9 (32)	9 (32)	18 (64)
80 – 89	1 (4)	2 (7)	3 (11)
> 90	0	0	0
<b>Escolaridade (%)</b>			
Ensino Fundamental incompleto	6 (21)	5 (18)	11 (39)
Ensino Fundamental completo	3 (11)	5 (18)	8 (29)
Ensino Médio incompleto	0	2 (7)	2 (7)
Ensino Médio completo	2 (7)	0	2 (7)
Ensino Superior Incompleto	1 (4)	1 (4)	2 (7)
Ensino Superior completo	2 (7)	1 (4)	3 (11)
Pós-Graduação completa	0	0	0
<b>Renda (%)</b>			
Até R\$ 1.254	1 (4)	0	1 (4)
R\$ 1.255 - R\$ 2.004	2 (7)	3 (11)	5 (18)
R\$ 2.005 - R\$ 8.640	9 (32)	7 (25)	16 (57)
R\$ 8.641 - R\$ 11.261	0	2 (7)	2 (7)
R\$11.262 ou Mais	1 (4)	0	1 (4)
<b>Tabagismo (%)</b>			
Tabagista	5 (18)	4 (14)	9 (32)
Não tabagista	4 (14)	7 (25)	11 (39)
Ex-tabagista	3 (11)	2 (7)	5 (18)
Fumante passivo	1 (4)	1 (4)	2 (7)
<b>Etilismo (%)</b>			
Sim	2 (7)	2 (7)	4 (14)
Não	11 (39)	11 (39)	22 (79)
<b>Estadiamento CDR (%)</b>			
1	5 (18)	5 (18)	10 (36)
2	8 (26)	9 (32)	17 (61)
3	1 (4)	0	1 (4)

<b>Classificação MMSE (%)</b>			
<b>1</b>	<b>3 (11)</b>	<b>4 (14)</b>	<b>7 (25)</b>
<b>2</b>	<b>10 (36)</b>	<b>9 (32)</b>	<b>19 (68)</b>
<b>3</b>	<b>1 (4)</b>	<b>1 (4)</b>	<b>2 (7)</b>

**Fonte:** dos autores, 2022.

Os gráficos da **figura 4 a e b** representam as escalas que avaliam depressão em pacientes com DA. Em ambas as escalas quanto maior a pontuação pior o estado depressivo do paciente. Na escala para depressão em demência de Cornell no início do tratamento a pontuação média do grupo tratado era de 13,33 e ao final do tratamento a pontuação era de 6,66, representando uma melhora relativa entre o grupo no decorrer do tempo. Porém, o grupo placebo também apresentou resultados negativos, mas ao contrário do grupo tratado que houve uma melhora gradativa, no grupo placebo a pontuação inicial foi de 12,53 depois foi para 5,84 e por último apresentou um escore de 7,83.

Na escala que avalia depressão geriátrica o escore médio inicial do grupo tratado foi de 3,83 e o escore final foi de 3,91. Já o grupo placebo apresentou um escore inicial e final de 5,15.



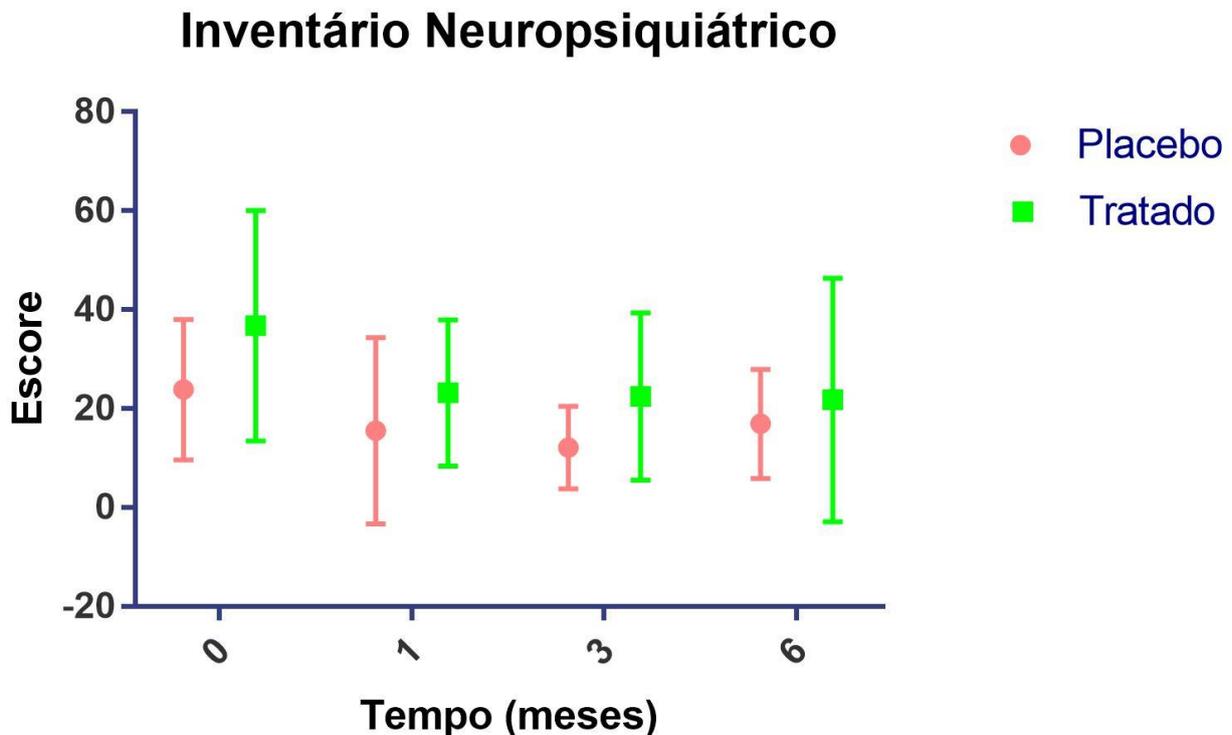
**Figura 4.** Escalas de avaliação para depressão nos grupos placebo e tratado

**a)** Escala para depressão em demência de Cornell indicando o escore segundo o questionário durante os seis meses de avaliações. **b)** Escala de depressão geriátrica indicando o escore segundo o questionário durante os seis meses de avaliação. ANOVA de Friedman para medidas repetidas com pós-teste de Dunn. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  quando houve efeito positivo comparado com T0. # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  e ### $p < 0,001$  quando houve efeito negativo comparado com T0.

**Fonte:** dos autores, 2022.

No inventário neuropsiquiátrico representado na figura 5, quanto maior o escore, mais distúrbios neuropsiquiátricos o paciente apresenta ou mais grave são esses distúrbios, visto que o cálculo é a partir da presença do distúrbio x gravidade. No início do estudo o grupo tratado apresentava uma média de 36,75 e na última avaliação os pacientes do grupo tratado apresentavam uma média de 21,75, que apesar de não apresentar diferença estatística entre os grupos, apresentou uma diferença significativa

intergrupo. Já o grupo tratado no início do tratamento apresentava um escore médio de 23,84 e ao final do tratamento apresentava uma média final de 16,92.



**Figura 5.** Inventário Neuropsiquiátrico

**Legenda:** Escore de todos os pacientes divididos em grupo tratado e grupo que recebeu o placebo pelo período de seis meses. ANOVA de Friedman para medidas repetidas com pós-teste de Dunn. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  quando houve efeito positivo comparado com T0. # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  e ### $p < 0,001$  quando houve efeito negativo comparado com T0.

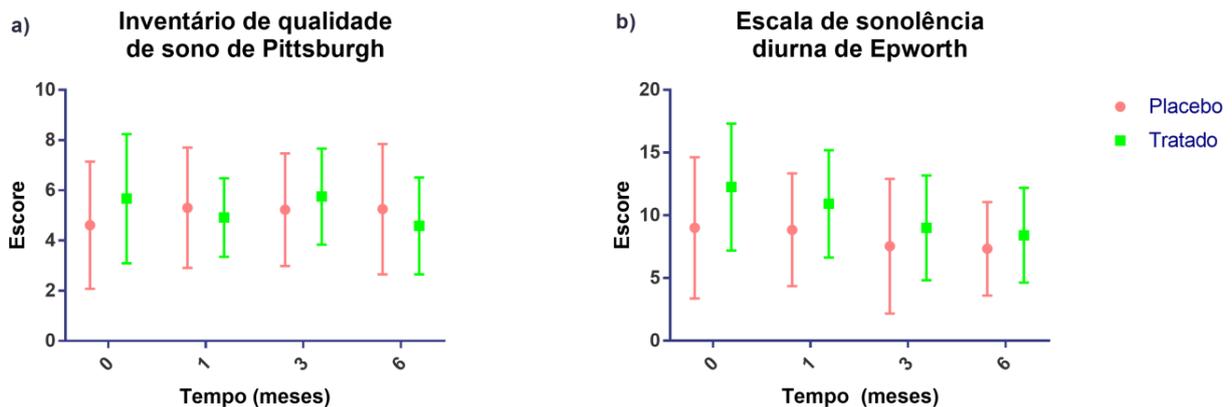
**Fonte:** dos autores, 2022.

Nas escalas que avaliam a qualidade do sono, no início do estudo nenhum paciente apresentou um grau de qualidade de sono prejudicada segundo o inventário de qualidade de sono de Pittsburgh, que indica quanto maior a pontuação pior a qualidade do sono. No início do estudo o grupo tratado apresentava um escore de 5,66 e no final do estudo o grupo tratado apresentou uma média de 4,58. O grupo placebo apresentava um escore médio inicial de 4,61 e ao final do estudo apresentou um escore final de 5,25. Segundo os dados apresentar de não apresentar diferença estatística o grupo tratado tendenciou a uma melhora enquanto o grupo placebo tendenciou a uma pior qualidade de sono (Figura 6a).

Segundo a escala de sonolência diurna de Epworth a maioria dos pacientes do grupo tratado apresentava um escore que indica possível distúrbio de sono. O grupo

tratado no início do estudo apresentava um escore médio de 12,25 e ao final do estudo apresentou um escore médio de 8,41. O grupo placebo no início do estudo apresentava um escore médio de 9 e ao final do estudo apresentava um escore final de 7,33 (Figura 6b).

**Figura 6.** Avaliação da qualidade de sono dos grupos tratado e placebo por um período de seis meses



**Legenda:** a) Inventário de qualidade de sono. Escore de todos os pacientes pelo período de avaliação de seis meses. b) Escala de sonolência diurna de Epworth. Escore de todos os pacientes pelo período de avaliação de seis meses. ANOVA de Friedman para medidas repetidas com pós-teste de Dunn. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  quando houve efeito positivo comparado com T0. # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  e ### $p < 0,001$  quando houve efeito negativo comparado com T0.

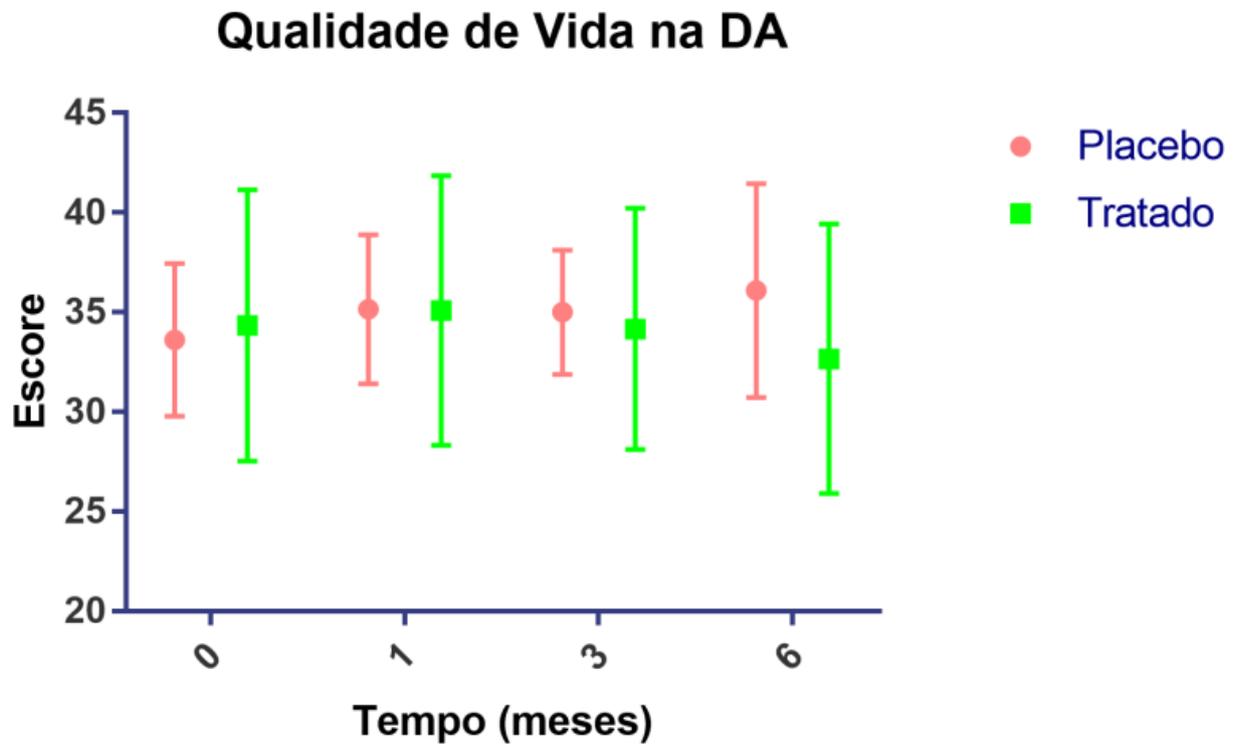
**Fonte:** dos autores, 2022.

Segundo a escala que avalia a qualidade de vida para DA quanto maior o escore mais qualidade de vida o paciente apresenta. O resultado final dessa escala é a soma das respostas dos pacientes com peso 2, com a resposta do cuidador com peso 1 dividida por 3. No início do tratamento o grupo tratado apresentou um escore inicial de 34,33 e ao final dos seis meses a média do grupo tratado era de 32,66. Já o grupo placebo apresentam uma média de 33,61 no início do tratamento, e ao final do tratamento apresentava uma média 36,08. (figura 7).

A tabela 2 apresenta os resultados obtidos nas escalas para depressão em demência de Cornell. Escala de depressão geriátrica. Inventário Neuropsiquiátrico. Inventário de qualidade de sono de Pittsburgh. Escala de sonolência diurna de Pittsburgh. Escala de qualidade de vida na DA.

Os resultados mostraram que há alterações principalmente quando analisamos o decorrer do tempo, o tempo inicial (T0) quando comparado com o tempo de seis meses (T6). É importante observar que não há relevância estatística entre os grupos, porém, em

alguns questionários se observam tendências positivas o que podem sugerir que um estudo com um maior período de tempo deve ser levado em consideração.



**Figura 7.** Escala de avaliação de qualidade de vida

**Legenda:** Escore dos grupos tratado e placebo pelo período de seis meses. ANOVA de Friedman para medidas repetidas com pós-teste de Dunn. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  quando houve efeito positivo comparado com T0. # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  e ### $p < 0,001$  quando houve efeito negativo comparado com T0.

**Fonte:** dos autores, 2022.

**Tabela 2.** Dados gerais do estudo com N de 29 pacientes

Teste	Grupo tratado (M)	SEM	Grupo placebo (M)	SEM
<b>Cornell</b>				
T0	13,33	1,69	12,53	1,26
T1	8,5	1,47	5,84	1,38
T3	10	1,08	5,84	0,83
T6	6,66	1,32	7,83	1,33
Δ	-6,67		-4,70	
<b>GDS</b>				
T0	3,83	0,70	5,15	0,96
T1	4,08	0,74	5	0,92
T3	4,33	0,80	3,41	0,55
T6	3,91	0,73	5,15	1,18
Δ	-0,08		0	
<b>INP</b>				
T0	36,75	6,73	23,84	3,94
T1	23,16	4,26	15,53	5,21
T3	22,45	5,10	12,15	2,31
T6	21,75	7,10	16,92	3,05
Δ	-15		-6,92	
<b>Pittsburgh</b>				
T0	5,66	0,74	4,61	0,70
T1	4,91	0,45	5,30	0,66
T3	5,75	0,55	5,23	0,62
T6	4,58	0,55	5,25	0,75
Δ	-1,08		-0,64	
<b>Epworth</b>				
T0	12,25	1,46	9	1,56
T1	10,91	1,23	8,84	1,24
T3	9	1,20	7,53	1,48
T6	8,41	1,09	7,33	1,07
Δ	-3,84		-1,67	
<b>QdV-DA</b>				
T0	34,33	1,96	33,61	1,06
T1	35,08	1,95	35,15	1,03
T3	34,16	1,74	35	0,86
T6	32,66	1,95	36,08	1,54
Δ	-1,67		-2,47	

**Legenda:** Escala para depressão em demência de Cornell. Escala de depressão geriátrica. Inventário Neuropsiquiátrico. Inventário de qualidade de sono de Pittsburgh. Escala de sonolência diurna de Pittsburgh. Escala de qualidade de vida na *doença de Alzheimer*. M= Média (grupo tratado e placebo). SEM= Erro padrão da média de 95% (grupo tratado e placebo).

**Fonte:** dos autores, 2022.

**Tabela 3.** Dados dos efeitos adversos do estudo no período de 12 meses

SINTOMA	FREQUÊNCIA EM CADA INTENSIDADE (%)		
	Leve	Moderado	Grave
Alucinação	2 %	1 %	2 %
Ansiedade	7 %	6 %	2 %
Astenia	2 %	3 %	1 %
Aumento do apetite	9 %	4 %	1 %
Aumento do peso	5 %	4 %	0
Boca seca	6 %	3 %	0
Cefaleia	5 %	1 %	0
Convulsões	0	0	0
Confusões Mentais	8 %	5 %	1 %
Depressão	5 %	3 %	1 %
Desorientação	6 %	2 %	2 %
Diarreia	6 %	2 %	1 %
Dispneia	2 %	0	0
Euforia	5 %	2 %	0
Fadiga	2 %	5 %	0
Náusea	3 %	2 %	1 %
Paranoia e/ou psicoses	1 %	1 %	2 %
Perda de equilíbrio	9 %	2 %	1 %
Sonolência	6 %	3 %	1 %
Vômito	1 %	1 %	0
Efeitos endócrinos e metabólicos	1 %	0	0
Alterações laboratorias	0	0	0
Efeitos cardiocirculatórios	1 %	1 %	1 %
Efeitos dermatológicos	2 %	1 %	0
Infecções	2 %	0	0

**Legenda:** Porcentagem calculada de acordo com a quantidade de respostas total (173) nos tempos entrevistados.

**Fonte:** dos autores, 2022.

O questionário de efeitos adversos foi aplicado durante um período de doze meses, visto a importância de se observar efeitos adversos em longo prazo. Os efeitos adversos mais comuns observados foram: Aumento do apetite, confusões mentais, desorientação, diarreia, perda de equilíbrio, sonolência e vômito. Mais de 5% dos pacientes apresentaram algum desses sintomas entre o período de um ano, porém foi relatado com intensidade leve. Efeitos adversos graves como convulsões não foi observado em momento algum durante o estudo e a maioria dos cuidadores relatou não acreditar que esse efeito adverso está diretamente relacionado com a medicação.

## 5. DISCUSSÃO

Visto a associação do sistema endocanabinóide na fisiopatologia da DA e sua função e declive diretamente relacionada ao envelhecimento, além do SEC ser um possível alvo terapêutico é que se fez o presente estudo. O objetivo do estudo foi avaliar os sintomas neuropsiquiátricos, sono e qualidade de vida na DA. A intervenção de caráter neuropsiquiátrico é um processo necessário para melhorar a qualidade de vida na doença de Alzheimer e este é o maior estudo clínico a avaliar sintomas neuropsiquiátricos, sono e qualidade de vida na DA realizado até o momento.

Existem inúmeras linhas de evidência de roedores e humanos para indicar que a sinalização canabinóides endógenos sofre alterações dependentes da idade (RUSSO, 2018). Em roedores, os níveis de mRNA para o CB1 e/ou a ligação específica de agonistas de CB1 no pico cerebral no início da puberdade, permanecem em um nível relativamente alto à estável no adulto e declínio acentuado no cerebelo, córtex e hipocampo e estruturas hipotalâmicas de animais mais velhos (BERRENDERO *et al.*, 1998; DE FONSECA *et al.*, 1993). Além disso, o acoplamento de receptores CB1 às proteínas G também são reduzidos em áreas específicas do cérebro em animais mais velhos (MCLAUGHLIN; GLENDINNING, 1994).

Estudos em humanos também mostraram que os níveis de receptores CB1 são muito mais altos nos mais jovens em comparação a indivíduos mais velhos (GLASS; DRAGUNOW; FAULL, 1997). Os níveis de mRNA para CB1 diminuem em aproximadamente 50%, e a ligação do agonista não seletivo do receptor canabinóide também diminui em tecidos corticais desses indivíduos (WESTLAKE *et al.*, 1994). Os níveis de mRNA da biossíntese dos endocanabinóides e enzimas metabólicas também mudam durante o envelhecimento no córtex pré-frontal de humano. Níveis de NAPE-PLD aumentam continuamente durante o envelhecimento, enquanto DAGL $\alpha$  apresenta picos na idade adulta e declínios em indivíduos mais velhos (ALBAYRAM *et al.*, 2011; ALBAYRAM; BILKEI-GORZO; ZIMMER, 2012).

Inúmeros estudos mostraram que o SEC apresenta um papel fundamental na regulação do sono, fome, temperatura corporal, sobre a cognição e regulação do ciclo circadiano como um todo, e com o envelhecimento e o decaimento do SEC todos esses mecanismos podem ficar alterados, desencadeando doenças neurológicas e psiquiátricas (ABEL, 1970; BARRATT&ADAMS, 1973; CARLINI *et al.*, 1970). Os métodos de

intervenção aplicados aos pacientes com Alzheimer incluem intervenções cognitivas, comportamentais, afetivas e psicossociais (OLAZARÁN *et al.*, 2010).

Os sintomas depressivos e o humor deprimido são comuns em indivíduos com DA, e há uma relação entre ausência de afeto e declínio cognitivo (BIERMAN *et al.*, 2005). Mesmo em tratamento farmacológico convencional, a taxa de remissão do transtorno depressivo maior após terapia é de 28% a 46% (CASACALENDA; PERRY; LOOPER, 2002). Estudos apontam que a depressão está diretamente relacionada com o pior declínio cognitivo (LÖK; BADEMLI; SELÇUK-TOSUN, 2019).

Esses resultados corroboram com o resultado do presente estudo, visto que a maioria dos pacientes apresentavam algum transtorno psiquiátrico, sendo o mais frequente, depressão. Porém, esses indivíduos não apresentaram melhora significativa nos sintomas depressivos quando comparado com o placebo mesmo estudos mostrando que há um potencial dos canabinóides nos sintomas depressivos.

A maioria dos indivíduos com DA apresentam quadros neuropsiquiátricos. Isso se deve ao fato de muitas doenças terem suas patologias correlacionadas, corroborando com a importância do tratamento farmacológico da DA e dos sintomas psiquiátricos em associação. Há suporte para um possível papel da inflamação na depressão que incluem a associação entre distúrbios inflamatórios e maiores taxas de depressão (HAAPAKOSKI *et al.*, 2015; VALKANOVA; EBMEIER; ALLAN, 2013; WIĘDŁOCHA *et al.*, 2017).

Há também um importante potencial do sistema endocanabinoide, mais especificamente através de receptores CB1 nos sintomas depressivos, ansiosos e demais transtornos neuropsiquiátricos (WITKIN *et al.*, 2005). Outro mecanismo associado ao SEC na depressão são os receptores TRPV1 atuam como canais iônicos do receptor endocanabinoide e revisaram as evidências que sugerem que os receptores TRPV1 no hipocampo está implicado em vários distúrbios neuropsiquiátricos (DI MARZO, 2008).

Outro sintoma comum em indivíduos com DA é a desregulação do ciclo sono-vigília (LIGUORI *et al.*, 2020). A falta de tratamento farmacológico para esses distúrbios apresentam uma necessidade médica, visto que o uso de benzodiazepínicos não é recomendado, pois está diretamente relacionado com a queda na população idosa (AUGER *et al.*, 2015; FICK *et al.*, 2019). A recomendação dos canabinóides para distúrbios do sono está diretamente relacionado com a possível atuação do SEC servir como a ligação entre os sistemas de regulação circadiana (ou seja, núcleo superquiasmático) e os processos comportamentais e fisiológicos que são afetados, incluindo o sono (BABSON; SOTTILE; MORABITO, 2017; VAUGHN *et al.*, 2010).

O CBD tem inúmeros mecanismos de ação, como aumento dos níveis de endocanabinóides, modulação do sistema endocanabinoide até mesmo atuação em outros sistemas como adenosinérgico e serotoninérgico estando diretamente envolvido na regulação da homeostase do organismo e associado com a regulação do humor, ansiedade e sono (IBEAS BIH *et al.*, 2015; RUSSO *et al.*, 2005; ZOU; KUMAR, 2018). Devido a essas características desse composto é que optamos por utilizar um extrato contendo esse canabinóide, assim como outros estudos que também estudaram sintomas de humor e sono em doenças neurodegenerativas (SPINELLA *et al.*, 2021).

Um estudo feito por Bilkei-Gorzo administrou pequenas doses de THC em ratos jovens, ratos de meia idade e ratos velhos e avaliou o seu efeito sobre testes que avaliam o equivalente a cognição em roedores. Esse estudo mostrou que o THC em baixas doses teve um efeito positivo em ratos velhos, quando comparado com o placebo. O estudo avaliou também a expressão de BDNF no hipocampo desses ratos, que também se mostrou aumentado quando comparado com o placebo (BILKEI-GORZO *et al.*, 2017).

O declive dos sintomas cognitivos está diretamente relacionado com os sintomas neuropsiquiátricos e sono, afetando diretamente na qualidade de vida dos indivíduos com DA. Estudos em modelo animal corroboram com o proposto no presente estudo de que há um potencial terapêutico em baixas doses de canabinóides no tratamento da DA.

Um estudo feito pelo nosso próprio grupo de pesquisa mostrou uma melhora significativa nos sintomas cognitivos em um paciente com traumatismo crânio encefálico fazendo uso de um extrato contendo uma dose inicial de 170/28 µg de THC/CBD e terminando com uma dose de 52/9 µg de THC/CBD. O paciente foi avaliado por um período de seis meses e além dos sintomas cognitivos, mostrou uma melhora na qualidade de vida desse paciente. Este foi o primeiro estudo em humanos que mostrou uma melhora com o uso de baixas doses de canabinóides em sintomas cognitivos e qualidade de vida, corroborando com estudos em modelo animal (CURY *et al.*, 2019).

Outro estudo de caso também feito pelo nosso próprio grupo de pesquisa, mostrou resultado positivo nos sintomas cognitivos em um paciente com DA. Além disso, esse mesmo estudo mostrou que esse efeito está diretamente relacionado com o a dose administrada no paciente, que nesse caso a dose que apresentou uma melhor resposta foi a dose contendo 500 µg de THC (RUVÉR-MARTINS *et al.*, 2022).

A dose utilizada no presente estudo, de 500 µg de THC e 350 µg de CBD foi baseada nos estudo que se antecederam em nosso grupo de pesquisa, além das evidências em modelo experimental animal para DA, que mostram que baixas doses de

canabinóides podem apresentar efeito positivo sobre a cognição em camundongo no modelo da DA (BILKEI-GORZO *et al.*, 2017; CURY *et al.*, 2019; RUVET-MARTINS *et al.*, 2022).

A tendência de melhora com o decorrer do tempo é possível observar no presente estudo nos sintomas depressivos. Apesar de não ser possível observar diferença estatística entre os grupos tratado e placebo, há uma melhora em ambos os grupos, sendo essa melhora representada em maior número no grupo tratado.

Alguns fatores podem contribuir com esses resultados. Um dos fatores é a diferença de amostra, como demonstrado na Figura 4b, no gráfico que representa a Escala de Depressão geriátrica. É possível observar que há uma variação muito grande na amostra, sendo composta por pacientes sem sinais de sintomas depressivos, e pacientes que poderiam ser classificados como depressão grave. Apesar de não apresentar diferença estatística entre os grupos há uma tendência positiva no grupo tratado, enquanto no grupo placebo há uma tendência negativa. O grupo placebo apresentou uma variação maior no tempo de avaliação 6, indicando que em uma avaliação individual há indivíduos que pioraram significativamente.

Apesar de estar diretamente relacionado com o declínio cognitivo, não necessariamente é possível mensurar essa melhora do aspecto psiquiátrico. Esse resultado corrobora com um estudo feito com terapia não farmacológica (exercícios físicos), onde se avalia cognição, volume hipocampal e sintomas depressivos. Há uma melhora significativa no componente memória e há alterações positivas com relação ao volume hipocampal, porém, não se observa uma alteração significativa no questionário de Cornell que avaliou a depressão nesses pacientes (MORRIS *et al.*, 2017).

Houve uma tendência nas avaliações do índice de qualidade de sono de Pittsburgh e de sonolência diurna de Epworth. Uma má qualidade no sono noturno influencia diretamente no excesso de sonolência diurna (MOLINE *et al.*, 2021). Um estudo aberto feito com Dronabinol, um análogo sintético do THC, apresentou uma melhora na agitação noturna do sono em pacientes graves com DA. Cerca de 59% dos pacientes melhoraram após 15 dias de tratamento na movimentação noturna, porém, não foram observados melhora em outros parâmetros no INP como apatia ou depressão. Algumas diferenciações do referido estudo é o número de pacientes, foram apenas 6, os pacientes estavam em estado grave e em casas de repouso (WALTHER *et al.*, 2006).

Indivíduos com *doença de Alzheimer* tendem a trocar o dia pela noite, o que faz com que acabem tendo uma má qualidade do sono e conseqüentemente um excesso de

sonolência diurna como demonstrado nos escores iniciais do ESS. Com a progressão da doença é comum que os pacientes apresentem agitação diurna excessiva. Esse sintoma surge principalmente com sintomas como psicose e agressão, entre o estágio III e IV da doença de Alzheimer.

No presente estudo é possível observar uma tendência nos questionários que avaliam a qualidade de sono e a escala de sonolência diurna excessiva. Visto que na prática clínica as duas estão relacionadas, é de muita confiabilidade que as duas escalas tenham seguido a mesma tendência, indicando uma melhora na qualidade do sono e consequentemente menos sonolência durante as atividades diárias.

Outro estudo feito com a Nabilona, um análogo sintético do THC feito em 39 pacientes durante 14 semanas, sendo utilizado na dose máxima de 2,0 mg/dia. Foi um estudo randomizado e controlado por placebo. O estudo tinha como desfecho primário a agitação noturna e tinha os sintomas neuropsiquiátricos como desfecho secundário. Na agitação foi observada uma melhora significativa com o uso da Nabilona, já nos sintomas neuropsiquiátricos foi observada uma melhora quando comparado com antidepressivos e antipsicóticos típicos (HERRMANN *et al.*, 2019).

Segundo Herrmann, 2019 o THC sintético apresentou uma melhora significativa na agitação desde a segunda semana de uso, enquanto os sintomas neuropsiquiátricos apresentaram uma melhor resposta, porém apenas quando comparados com os demais antidepressivos e antipsicóticos. Esse resultado é possível visto que esses pacientes estavam em seu estágio moderado/grave, pois é nessa fase da doença que a agitação noturna se manifesta. Os sintomas de agitação noturna foram coletados através de um sensor inserido nos pulsos dos pacientes, enquanto os sintomas depressivos e psiquiátricos dependem da comunicação oral dos pacientes, que nessa fase mais avançada da doença já está bastante prejudicada.

Um fator importante dos estudos realizados com THC sintético, é que como já mencionado acima, há um efeito em comitiva conhecido pelos canabinoides em sua forma pura, ou seja, o extrato extraído diretamente da planta. Esse extrato além dos canabinoides em suas devidas proporções, também apresenta outros compostos, como terpenoides e flavonoides. Esse efeito comitiva potencializa o efeito dos canabinoides, podendo apresentar melhores resultados do que o análogo sintético do THC, além da redução de efeitos adversos.

O maior estudo com THC para os sintomas neuropsiquiátricos na DA realizado até o momento, constituiu em um tratamento com 50 pacientes que fizeram uso de 1,5 mg de

THC 3 vezes ao dia por um período de 3 semanas, sendo um estudo de fase II, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Foram avaliados no tempo inicial, antes do início do tratamento, e 21 dias após o início da intervenção. O estudo não apresentou relevância estatística entre o grupo tratado e o grupo controle, ambos os grupos obtiveram uma melhora durante o tratamento. De acordo com o QdV-DA que avalia a qualidade de vida, também não houve relevância estatística entre os grupos. Sendo assim o referido estudo não apresentou benefícios em 4,5 mg de THC por um período de 21 dias (LAMB *et al.*, 2018; VAN DEN ELSEN *et al.*, 2015).

Assim como o presente estudo, o estudo de VAN DEN ELSEN *et al.*, 2015 não apresentou benefícios de canabinoides nos sintomas neuropsiquiátricos e qualidade de vida na DA. Alguns diferenciais do estudo anterior que precisam de destaque são que a dosagem de THC por eles administrada foi muito maior do que o presente estudo, cerca de 9 vezes, e o tempo foi bastante curto. Outras características importantes foram os critérios de inclusão e exclusão que foram pensados especificamente nas avaliações psiquiátricas e número de pacientes que foi praticamente do dobro do presente estudo.

O presente estudo apresentou um tempo de tratamento e avaliação de 180 dias, enquanto o maior estudo que avaliou canabinoides nos sintomas psiquiátricos na DA até o momento tratou por apenas 21 dias. O tempo de tratamento é um fator fundamental na pesquisa clínica, porém mesmo com um tempo de avaliação prolongado não foi suficiente para demonstrar essa tendência.

Quando falamos de qualidade de vida em indivíduos com doença de Alzheimer, isso diz respeito a vários fatores, como humor, funcionalidade do indivíduo, grau da doença, sociabilidade, entre outros. Não há um padrão ou algum fator que tenha a maior influência na qualidade de vida dos portadores de DA (DOURADO *et al.*, 2021). Visto isso duas tendências foram observadas no presente estudo, o questionário que avalia qualidade de vida na DA e o INP apresentaram uma tendência positiva no grupo tratado, enquanto no grupo placebo observou-se uma tendência. Esses resultados estando correlacionados contribuem com a veracidade das informações, visto que a melhora dos sintomas neuropsiquiátricos como um todo está diretamente relacionado com a qualidade dos pacientes com *doença de Alzheimer*.

Certamente fatores como critérios de seleção de participantes, dose e tempo de avaliação precisam ser levados em consideração ao executar mais pesquisas com *doença de Alzheimer* e sintomas neuropsiquiátricos. Visto que a DA é uma doença neurodegenerativa e progressiva e os sintomas neuropsiquiátricos estão diretamente

relacionados com os sintomas cognitivos, uma estabilidade desses sintomas é um fator relevante e precisam ser melhor explorados.

### **5.1. Limitações do estudo**

O presente estudo apresentou algumas limitações. A primeira limitação foi o grupo de estudo que foi selecionado baseado nas escalas CDR e FAST e não em critérios específicos para as questões aqui avaliadas, como escalas que avaliam transtornos psiquiátricos, tornando o grupo inicial bastante heterogêneo, e isso é possível de se observar na variação das escalas nos tempos iniciais.

Outro fator importante foi que devido à pandemia causada pela Covid-19, houve um atraso no início da pesquisa, fazendo com que alguns pacientes iniciassem a pesquisa no estágio moderado/avançado, fazendo com que a aplicabilidade e confiabilidade da aplicação de alguns questionários fossem limitadas, visto que são pacientes com maiores dificuldades de comunicação.

## 6. CONCLUSÕES

Resultados do presente estudo não apresentaram significância estatística nas escalas que avaliam depressão em pacientes com doença de Alzheimer tratados com a dose de 0,3 mg/mL de CBD e 0,5 mg/mL de THC se comparado o grupo tratado com o placebo por um período de seis meses:

- não foi possível observar diferença estatística sobre o uso de microdoses de canabinoides nos sintomas depressivos na DA, porém, observou-se um resultado positivo numericamente com o decorrer do tempo e uma tendência quando comparado com o placebo;

- não foi possível observar diferença estatística sobre o uso de microdoses de canabinoides no sono na DA;

- não foi possível observar diferença estatística sobre o uso de microdoses de canabinoides na sonolência diurna excessiva na DA; porém, observou-se uma tendência positiva do grupo tratado quando comparado com o placebo;

- não foi possível observar diferença estatística sobre o uso de microdoses de canabinoides nos sintomas psiquiátricos gerais na DA;

- não foi possível observar diferença estatística sobre o uso de microdoses de canabinoides na qualidade de vida na DA.

Esses resultados não excluem a possibilidade de atuação dos canabinoides nos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer. Como já mencionado, fatores como: seleção de pacientes, dose e tempo de tratamento precisam ser levados em consideração na hora de se fazer uma pesquisa clínica. Os sintomas psiquiátricos precisam ser estudados e tratados, pois há uma relação prodrômica da depressão com a doença de Alzheimer.

Apesar do número de participantes da pesquisa e demais limitações do presente estudo aqui citadas, os resultados apresentados demonstram tendências positivas e que podem ser melhor exploradas em futuras pesquisas.

Este foi o maior estudo a avaliar os sintomas neuropsiquiátricos, sono e qualidade de vida na DA por um período de seis meses. Desta forma, sugerimos que novos estudos com canabinoides nos sintomas neuropsiquiátricos e doença de Alzheimer precisam ser realizados, pois os resultados deste trabalho, embora não sejam positivos do ponto de vista estatístico, sugerem um potencial destes fármacos como tratamento para estes sintomas. Além disso, resultados deste trabalho podem servir como suporte para novos

desenhos experimentais que visem avaliar efeitos da cannabis e seus derivados sobre sintomas psiquiátricos da doença de Alzheimer.

## 7. REFERÊNCIAS

AALTEN, P. *et al.*. 2005. *The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: Findings from the two-year longitudinal Maasbed study.* **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 20, n. 6, jun., p. 523-530.

ALBAYRAM, O. *et al.*. 2011. *Role of CB1 cannabinoid receptors on GABAergic neurons in brain aging.* **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 27, 05 jul., p. 11256-11261.

ALBAYRAM, O.; BILKEI-GORZO, A.; ZIMMER, A.. 2012. *Loss of CB1 receptors leads to differential age-related changes in reward-driven learning and memory.* **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 4, n. dez, p. 01-08.

ALEXOPOULOS, G. S.. *et al.* **Cornell Scale for Depression in Dementia.** [s.l: s.n.].

ANGELOPOULOS, P. *et al.*. 2008. *Cytokines in Alzheimer's disease and vascular dementia.* **International Journal of Neuroscience**, v. 118, n. 12, dez., p. 1659-1672.

AUGER, R. R. *et al.*. 2015. *Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-W.* **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 10, p. 1199-1236.

AULD, D. S. *et al.*. 2002. *Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to  $\beta$ -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies.* **Progress in Neurobiology**, n. 209, p. 209-245.

BABSON, K. A.; SOTTILE, J.; MORABITO, D.. 2017. *Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature.* **Current Psychiatry Reports**, v. 19, n. 4.

BARRIE, N.; MANOLIOS, N.. 2017. *The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease.* **European Journal of Rheumatology**,

v. 4, n. 3, p. 210-218.

BARTUS, R. T. *et al.*. 1982. *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science*, n. 4558, 30 jul., p. 408-414.

BENITO, C. *et al.*. 2003. *Cannabinoid CB2 Receptors and Fatty Acid Amide Hydrolase Are Selectively Overexpressed in Neuritic Plaque-Associated Glia in Alzheimer's Disease Brains. Journal of Neuroscience*, v. 23, n. 35, p. 11136-11141.

BERRENDERO, F. *et al.*. 1998. *Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. Development*, v. 125, n. 16, p. 3179-3188.

BIERMAN, E. J. M. *et al.*. 2005. *Effects of anxiety versus depression on cognition in later life. American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 13, n. 8, p. 686-693.

BILKEI-GORZO, A. *et al.*. 2017. *A chronic low dose of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. Nature Medicine*, v. 23, n. 6, 1 jun., p. 782-787.

BLESSED, G.; TOMLINSON, B. E.; ROTH, M.. 1968. *The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. The British journal of Psychiatry: the journal of mental science*, v. 114, n. 512, p. 797-811.

BLOOM, G. S.. 2014. *Amyloid- $\beta$  and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurology*, v. 71, n. 4, p. 505-508.

BOCCIA, M.; ACIERNO, M.; PICCARDI, L.. 2015. *Neuroanatomy of Alzheimer's Disease and late-life depression: a coordinate-based meta-analysis of MRI studies. Journal of Alzheimer's Disease*, v. 46, n. 4, 26 jun., p. 963-970.

BONDI, M. W.; EDMONDS, E. C.; SALMON, D. P.. 2017. *Alzheimer's disease: past, present, and future. Journal of the International Neuropsychological Society. Cambridge University Press*, 01 out..

- BONOTIS, K. *et al.*. 2008. *Systemic immune aberrations in Alzheimer's disease patients*. **Journal of Neuroimmunology**, v. 193, n. 1-2, jan., p. 183-187.
- BORGELT, L. M. *et al.*. 2013. *The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis*. **Pharmacotherapy**, v. 33, n. 2, p. 195-209.
- BOWEN, D. M. *et al.*. 1976. *Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies*. **Brain**, v. 99, n. 03, set., p. 459-496. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11871/>>.
- BRENTS, L. K.; PRATHER, P. L.. 2014. *The K2/Spice Phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products*. **Drug Metabolism Reviews**, v. 46, n. 1, p. 72-85.
- BUYSSE, D. J. *et al.*. 1989. *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. **Psychiatry Research**, v. 28, p. 193-213.
- BYERS, A. L.; YAFFE, K.. 2011. *Depression and risk of developing dementia*. **Nature Reviews Neurology**, n. 07, p. 323-331, maio. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrneurol.2011.60>>.
- CAI, X.-D.; GOLDE, T. E.; YOUNKIN, S. G.. 1993. *Release of Excess Amyloid Protein from a Mutant Amyloid Protein Precursor*. **Science**, v. 259, n. 5094, 22 jan., p. 514-516. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8424174/>>.
- CAMOZZATO, A. L. *et al.*. 2015. *Validity of the Brazilian version of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)*. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 1, 01 jan., p. 41-45.
- CARSON, M. J. *et al.* **CNS immune privilege: hiding in plain sight****Immunological Reviews**. [s.l: s.n.].
- CARTHERY-GOULART, M. T. *et al.*. 2007. *Versão Brasileira da escala Cornell de depressão em demência (Cornell Depression Scale in Dementia)*. **Arq Neuropsiquiatr.**,

v. 65, set.. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000500037>>.

CASACALENDA, N.; PERRY, J. C.; LOOPER, K.. 2002. *Remission in major depressive disorder: A comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions.* **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 8, p. 1354-1360.

CHERBUIN, N.; KIM, S.; ANSTEY, K. J.. 2015. *Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis.* **BMJ**, v. 5, n. 12, 21 dez., p. e008853. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008853>>.

CITRON, M. *et al.* 1992. *Mutation of the B-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases B-protein production.* **Nature**, v. 360, n. 6405, 17 dez., p. 672-674. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/360672a0>>.

CLYBURN, L. D.. *et al.* 2000. *Predicting caregiver burden and depression in Alzheimer's Disease.* **Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences**, v. 55, n. 1, p. 02-13.

COOPER, C.; BALAMURALI, T. B. S.; LIVINGSTON, G.. 2007. *A systematic review of the prevalence and covariates of anxiety in caregivers of people with dementia.* **International Psychogeriatrics**, abr..

COOPER, C.; SELWOOD, A.; LIVINGSTON, G.. 2008. *The prevalence of elder abuse and neglect: a systematic review.* **Age and Ageing**, v. 37, n. 02, mar., p. 151-160. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ageing/afm194>>.

CURY, R. *et al.* 2019. *Cannabinoid microdosing improve spasticity in a traumatic brain injury patient: a case study.* **Journal of Pharmaceutics and Therapeutics**, v. 05, n. 01, 25 set., p. 326-335.

DAVIES, P.; MALONEY, A. J. F.. 1976. *Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's Disease.* **The Lancet**, 25 dez., v. 8000, n. 1403. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)91936-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)91936-x)>.

DE FONSECA, F. R. *et al.*. 1993. *Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages*. **Neuroreport**, v. 4, n. 02, fev., p. 135-138. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00001756-199302000-00005>>.

DE PETROCELLIS, L. *et al.*. 2011. *Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes*. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1479-1494.

DELACOURTE, A.; BUÉE, L.. 1997. *Normal and pathological Tau proteins as factors for microtubule assembly*. **International Review of Cytology**, v. 171, p. 167-224. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)62588-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)62588-7)>.

DI MARZO, V.. 2008. *Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce?* **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, n. 5, p. 438-455.

DI MARZO, V.. 2018. *New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system*. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 17, n. 9, p. 623-639.

DOURADO, M. C. N. *et al.* Modeling Quality of Life in Alzheimer Disease: The Impact of Cognitive, Functional, and Mood Variables in Self and Carers' Perceptions. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 34, n. 6, p. 668–674, 2021.

DRACHMAN, D. A.; LEAVITT, J.; MA, C.. 1974. *Human memory and the cholinergic system a relationship to aging?*. **Arch Neurol**, v. 30, n. 02, fev., p. 113-121. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archneur.1974.00490320001001>>.

DREWES, G.; EBNETH, A.; MANDELKOW, E. M.. 1998. *MAPs, MARKs and microtubuledynamics*. **Elsevier Science**, p. 307-311.

FARINA, N. *et al.*. 2017. *Factors associated with the quality of life of family carers of people with dementia: a systematic review*. **Alzheimer's and Dementia**, v. 13, n. 05, p. 572-581.

FARKAS, S. *et al.*. 2012. [<sup>125</sup>I]JSD-7015 reveals fine modalities of CB 1 cannabinoid

receptor density in the prefrontal cortex during progression of Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, v. 60, n. 3, p. 286-291. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016%2Fj.neuint.2011.11.004>>.

FEATHERSTONE, D. E.. 2010. *Intercellular glutamate signaling in the nervous system and beyond*. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 04-12.

FERREIRA, A. R. *et al.*. 2003. *Role of hippocampal M1 and M4 muscarinic receptor subtypes in memory consolidation in the rat*. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 74, n. 2, p. 411-415.

FICK, D. M. *et al.*. 2019. *American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults*. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 4, p. 674-694.

FOLTIN, R. W.. 2012. *The behavioral pharmacology of anorexigenic drugs in nonhuman primates: 30 years of progress*. **Behavioural Pharmacology**, v. 23, n. 5-6, p. 461-477.

FRATIGLIONI, L.; DE RONCHI, D.; AGÜERO-TORRES, H.. 1999. *Worldwide prevalence and incidence of dementia*. **Drugs Aging**, nov. v. 15, n. 05, p. 365-375. Disponível em: <<https://doi.org/10.2165/00002512-199915050-00004>>.

FREUND, T. F.; KATONA, I.; PIOMELLI, D.. 2003. *Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling*. **Physiological Reviews**, v. 83, n. 3, p. 1017-1066.

FRIEDMAN, D.; SIRVEN, J. I.. 2017. *Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s*. **Epilepsy and Behavior**, v. 70, p. 298-301.

FROTA, N. A. F. *et al.*. 2011. *Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer*. **Dement Neuropsychol**, v. 05, n. 01, p. 05-10.

GALIMBERTI, D.; SCARPINI, E.. 2013. *Progress in Alzheimer's disease research in the last year*. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 7, jul. p. 1936-1941.

GARZÓN-MALDONADO, F. J.. 2017. *et al. Calidad de vida relacionada con la salud en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer. **Neurologia**, v. 32, n. 8, 01 out., p. 508-515.*

GEDA, Y. E. *et al.*. 2013. *Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. **Alzheimer's and Dementia**, v. 9, n. 5, p. 602-608.*

GERARD, C. M. *et al.*. 1991. *Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. **Biochemical Journal**, v. 279, n. 1, p. 129-134.*

GLASS, M.; DRAGUNOW, † M; FAULL, R. L. M.. 1997. *Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. **Neuroscience**, v. 77, n. 02, mar., p. 299-318.*

HAAPAKOSKI, R. *et al.*. 2015. *Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 49, p. 206-215.*

HERRMANN, N. *et al.*. 2019. *Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 11, p. 1161-1173.*

HOWLETT, A. C.; ABOOD, M. E.. 2017. **CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol***, v. 80, n. 169-206. Disponível em <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007>.

HUANG, H. C.; JIANG, Z. F.. 2009. *Accumulated amyloid- $\beta$  peptide and hyperphosphorylated tau protein: Relationship and links in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 16, n. 01, p. 15-27. Disponível em <https://doi.org/10.3233/jad-2009-0960>.*

HUELL, M. *et al.*. 1995. *Interleukin-6 is present in early stages of plaque formation and is restricted to the brains of Alzheimer's disease patients. **Acta Neuropathol.** v. 89, n. 06, p. 544-551. Disponível em <https://doi.org/10.1007/bf00571510>.*

IANNOTTI, F. A.; DI MARZO, V.; PETROSINO, S.. 2016. *Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders*. **Progress in Lipid Research**, v. 62, p. 107-128.

IBEAS BIH, C. *et al.*. 2015. *Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders*. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 699-730.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2012. **Censo Brasileiro de 2010**. Rio de Janeiro: IBGE.

INGELSSON, M. *et al.*. 2004. *Early A $\beta$  accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain*. **Neurology**, v. 62, n. 06, 23 mar., p. 925-931.

ISAAC, M. G. E. K. N.; QUINN, R.; TABEL, N.. 2008. *Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 16 jul., p. CD002854. Disponível em <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd002854.pub2>>.

ITALIANI, P. *et al.*. 2018. *Circulating levels of IL-1 family cytokines and receptors in Alzheimer's disease: new markers of disease progression?*. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, n. 01, 12 dez., p. 342. Disponível em <<https://doi.org/10.1186/s12974-018-1376-1>>.

IZQUIERDO, I. *et al.*. 1992. *Post-training memory processing in amygdala, septum and hippocampus: role of benzodiazepine/GABAA receptors, and their interaction with other neurotransmitter systems*. **Reviews in the Neurosciences**, v. 3, n. 1, p. 11-24.

JIN, D. *et al.*. 2020. *Secondary metabolites profiled in cannabis inflorescences, leaves, stem barks, and roots for medicinal purposes*. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 01-14.

JOHNS, M. W.. 1991. *A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale*. **Sleep**, v. 14, n. 06, nov., p. 540-545. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>>.

JU, Y. E. S. *et al.*. 2013. *Sleep quality and preclinical Alzheimer disease*. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 05, p. 587-593.

KANG, J. E. *et al.*. 2009. *Amyloid- $\beta$  dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle*. **Science**, v. 326, n. 5955, p. 1005-1007.

KAUFER, D. I. *et al.*. 2000. *Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the neuropsychiatric inventory*. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 12, n. 02, p. 233-239. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/jnp.12.2.233>.

KHACHATURIAN, Z. S.. 1985. *Conference R Diagnosis of Alzheimer's Disease*. **Arizona Health Sciences Library User on**. [s.l.: s.n.], v. 42. Disponível em: <http://archneur.jamanetwork.com/>.

KNAPP, M. *et al.*. 2017. *Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial)*. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 32, n. 12, 01 dez., p. 1205-1216.

KRONBORG ANDERSEN, C. *et al.*. 2003. *Cost of dementia: Impact of disease progression estimated in longitudinal data*. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 31, n. 2, p. 119-125.

KUMAR, P. *et al.*. 2021. *Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of Cannabis sativa L.: an overview*. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 11, p. 6010-6029.

LAMB, S. E. *et al.*. 2018. *Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial*. **BMJ (online)**, v. 361. 16 maio, p. 1675. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1675>.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M.. 2018. *Alzheimer's disease*. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 01, jan., p. 59-70. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.13439>.

LAU, A.; TYMIANSKI, M.. 2010. *Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, v. 460, n. 2, p. 525-542.

LAVIER, K. et al.. 2016. *Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. BMJ Open*, v. 06, n. 04.

LIGUORI, C. et al. 2020. *Sleep-wake cycle in Alzheimer's disease is associated with Tau pathology and orexin dysregulation. Journal of Alzheimer's Disease*, v. 74, n. 2, p. 501-508. Disponível em: <<https://doi.org/10.3233/jad-191124>>.

LIPTON, S. A.. 2005. *The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism. Current Alzheimer Research*, v. 02, n. 02, abr., p. 155-165. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/1567205053585846>>.

LIPTON, S. A.; NICOTERA, P.. 1998. *Calcium, free radicals and excitotoxins in neuronal apoptosis. Cell Calcium*, v. 23, n. 02-03, fev.-mar., p. 165-171. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0143-4160\(98\)90115-4](https://doi.org/10.1016/S0143-4160(98)90115-4)>.

LIPTON, S. A.; ROSENBERG, P. A.. 1994. *Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. The New England Journal of Medicine*, p. 613-622.

LÖK, N.; BADEMLI, K.; SELÇUK-TOSUN, A.. 2019. *The effect of reminiscence therapy on cognitive functions, depression, and quality of life in Alzheimer patients: randomized controlled trial. International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 34, n. 01, p. 47–53.

MANDELKOW, E. M.; MANDELKOW, E.. 2012. *Biochemistry and cell biology of Tau protein in neurofibrillary degeneration. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 02, n. 07, jul., p. a006247. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006247>>.

MARKOVÀ, J. et al.. 2019. *Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. International Journal of Neuroscience*, v. 129, n. 2,

p. 119-128.

MARSICANO, G. *et al.* 2003. *CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity*. **Science**, v. 302, n. 5642, p. 84-88.

MARZO, V. DI; DE PETROCELLIS, L.. 2014. ***Fifty years of “cannabinoid research” and the need for a new nomenclature***. In: MARZO, V. DI. ***Cannabinoids***. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, p. 261-280.

MATSUDA, L. A. *et al.*. 1990. *Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA*. **Nature**, v. 346, n. 6284, p. 561-564.

MCKHANN, G. M. *et al.*. 2011. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease*. **Alzheimer’s and Dementia**, v. 7, n. 3, p. 263-269.

MCLAUGHLIN, E.; GLENDINNING, C.. 1994. *Principles and practice of social security payments for care*. **International Social Security Review**, v. 47, n. 3-4, p. 137-155.

MOISE, P.; SCHWARZINGER, M.; UM, M.-Y.. 2004. ***Dementia care in 9 oecd countries: a comparative analysis***. Paris: OCDE, 108 p.. Disponível em: <https://www.oecd.org/els/health-systems/33661491.pdf>.

MOLINE, M. *et al.*. 2021. *Safety and efficacy of lemborexant in patients with irregular sleep-wake rhythm disorder and Alzheimer’s disease dementia: results from a phase 2 randomized clinical trial*. **Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease**, v. 8, n. 1, p. 07-18.

MÖLLER, H.-J.; GRAEBER, M. B.. 1998. *The case described by Alois Alzheimer in 1911*. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 248, n. 3, p. 111-122.

MORALES, I. *et al.*. 2014. *Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer’s disease: a rational framework for the search of novel therapeutic approaches*. **Frontiers in Cellular**

**Neuroscience**, v. 8, n. 112, 22 abr..

MORRIS, J. K. *et al.*. 2017. *Aerobic exercise for Alzheimer's disease: a randomized controlled pilot trial*. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, p. 01-14.

MOURAO, R. J. *et al.*. 2016. *Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis*. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 31, n. 8, p. 905-911, 01 ago..

MUCKLE, L.; SEKLOE, D.. 2012. *Neurotoxicity of amyloid  $\beta$  -Protein: synaptic and network dysfunction*. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 02, n. 07, jul., p. a006338. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006338>>.

MURPHY, M. P.; LEVINE, H.. 2010. *Alzheimer's Disease and the Amyloid- $\beta$ Peptide*. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 19, n. 01, p. 311-323. Disponível em: <<https://doi.org/10.3233/jad-2010-1221>>.

NAIMAER BERTOLAZI, A. *et al.*. 2009. *Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil*. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 09, set.. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000900009>>.

NELSON, J. C.; DEVANAND, D. P.. 2011. *A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia*. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 59, n. 4, p. 577-585.

NIELSEN, J. E. *et al.*. 2019. *Characterisation and localisation of the endocannabinoid system components in the adult human testis*. **Scientific Reports**, v. 09, n. 01, p. 1-14.

OJALA, J. *et al.*. 2009. *Expression of interleukin-18 is increased in the brains of Alzheimer's disease patients*. **Neurobiology of Aging**, v. 30, n. 02, p. 198-209.

OLAZARÁN, J. *et al.*. 2010. *Nonpharmacological therapies in alzheimer's disease: a systematic review of efficacy*. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 30, n. 02, p. 161-178.

OLIN, J. T. *et al.*. 2001. *A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease.* **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 9, n. 4, p. 400-405.

PARADELA, E. M. P.; LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P.. 2005. **Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic.** *Revista de Saúde Pública*, v. 39, n. 06. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/6MjfJNz8XMPj9KqzqJZM8Km/?format=pdf&lang=en>.

PARK, J. C.; HAN, S. H.; MOOK-JUNG, I.. 2020. *Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: a brief review.* **BMB Reports**, v. 53, n. 01, jan., p. 10-19. Disponível em: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2020.53.1.309>.

PARSONS, L. H.; HURD, Y. L.. 2015. *Endocannabinoid signalling in reward and addiction.* **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 10, p. 579-594.

PAVA, M. J.; MAKRIYANNIS, A.; LOVINGER, D. M.. 2016. *Endocannabinoid signaling regulates sleep stability.* **PLoS ONE**, v. 11, n. 03, p. 01-47.

PETROVIC, M. *et al.*. 2007. *Clustering of behavioural and psychological symptoms in dementia (BPSD): a european alzheimer's disease consortium (EADC) study.* **Acta Clinica Belgica**, v. 62, n. 6, p. 426-432.

PRINCE, M. *et al.* 2013. *The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis.* **Alzheimer's and Dementia**, v. 09, n. 01, jan., p. 63-75. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>.

RAMÍREZ, B. G. *et al.*. 2005. *Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: Neuroprotection mediated by blockade of microglial activation.* **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 8, p. 1904-1913.

RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M. *et al.*. 2016. *Endocannabinoid control of glutamate NMDA receptors: the therapeutic potential and consequences of dysfunction.* **Oncotarget**, v. 7, n.

34, p. 55840-55862.

ROGERS, S. L.; FRIEDHOFF, L. T.; DONEPEZIL STUDY GROUP. 1996. *The efficacy and safety of Donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* **Dementia**, p. 293-303.

ROSS, R. A.. 2007. *Allosterism and cannabinoid CB1 receptors: the shape of things to come.* **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 28, n. 11, p. 567-572.

RUSSO, E. B. *et al.*. 2005. *Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT<sub>1a</sub> receptors.* **Neurochemical Research**, v. 30, n. 08, p. 1037-1043.

RUSSO, E. B.. 2011. *Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects.* **British Journal of Pharmacology**, v. 163, p. 1344-1364.

RUSSO, E. B.. 2018. *Cannabis therapeutics and the future of neurology.* **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 12, 18 out..

RUSSO, E. B.; MCPARTLAND, J. M.. 2003. *Cannabis is more than simply  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol.* **Psychopharmacology**, v. 165, n. 04, p. 431-432.

RUVER-MARTINS, A. C. *et al.*. 2022. *Cannabinoid extract in microdoses ameliorates mnemonic and nonmnemonic Alzheimer's disease symptoms: a case report.* **Journal of Medical Case Reports**, v. 16, n. 1, p. 01-07.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A.. 2010. *Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?.* **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 32, n. 01, p. 07-14.

SCHNEIDER, L. S. *et al.*. 2019. *Low-dose ladostigil for mild cognitive impairment: a phase 2 placebo-controlled clinical trial.* **Neurology**, v. 93, n. 15, 08 out., p. e1474-e1484.

SERRANO-POZO, A. *et al.*. 2011. *Neuropathological alterations in Alzheimer disease.* **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 01, n. 01, set..

SHASTRI, A.; BONIFATI, D. M.; KISHORE, U.. 2013. *Innate immunity and neuroinflammation*. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 342931. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155%2F2013%2F342931>>.

SHOKRI-KOJORI, E. *et al.*. 2018.  *$\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 17, p. 4483-4488.

SIERRA, S. *et al.*. 2015. *Detection of cannabinoid receptors CB1 and CB2 within basal ganglia output neurons in macaques: changes following experimental parkinsonism*. **Brain Structure and Function**, v. 220, n. 5, p. 2721-2738.

SINGH-MANOUX, A. *et al.*. 2017. *Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study*. **JAMA Psychiatry**, v. 74, n. 07, p. 712-718, 01 jul..

SOLFRIZZI, V. *et al.*. 2006. *Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia*. **Clinica Chimica Acta**, fev..

SORIA LOPEZ, J. A.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C.. 2019. *Alzheimer's disease*. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 167, p. 231-255.

SPINELLA, T. C. *et al.*. 2021. *Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study*. **Psychopharmacology**, v. 238, n. 07, p. 1965-1977.

SPIRA, A. P. *et al.*. 2013. *Self-reported sleep and  $\beta$ -amyloid deposition in community-dwelling older adults*. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 12, p. 1537-1543.

STEINBERG, M. *et al.*. 2008. *Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache county study*. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 23, n. 02, p. 170-177, 01 fev..

SUGIURA, T. *et al.*. 1995. *2-arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid*

receptor ligand in brain. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 215, n. 01, 04 out., p. 89-97. Disponível em: <<https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2437>>.

SUZUKI, N. *et al.*. 1994. Increased percentage AB42 secreted by familial amyloid b protein precursor (bAPP717) mutants. **Science**, n. i, p. 15-19.

SWARDFAGER, W. *et al.*. 2010. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. **Biological Psychiatry**, v. 68, n. 10, 15 nov., p. 930-941.

TABUCHI, M. *et al.*. 2015. Sleep interacts with  $a\beta$  to modulate intrinsic neuronal excitability. **Current Biology**, v. 25, n. 06, p. 702–712.

TANABE, Y. *et al.*. 1993. Signal transduction, pharmacological properties, and expression patterns of two rat metabotropic glutamate receptors, mGluR3 and mGluR4. **Journal of Neuroscience**, v. 13, n. 04, p. 1372-1378.

TAYLOR, W. D.; AIZENSTEIN, H. J.; ALEXOPOULOS, G. S.. 2013. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. **Molecular Psychiatry**, v. 18, n. 09, set., p. 963-974. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038%2Fmp.2013.20>>.

TELLIOGLU, T.; CELEBI, F.. 2014. Sentetik esrar: Madde bağımlılığında yeni bir zehir. **Klinik Psikofarmakoloji Bulteni**, v. 24, n. 04, p. 396-404. Disponível em: <<https://www.acarindex.com/klinik-psikofarmakoloji-bulteni/sentetik-esrar-madde-bagimlilikinda-yeni-bir-zehir-724465>>.

THOMAS, G. P. A. *et al.*. 2015. Informal carers' health-related quality of life and patient experience in primary care: evidence from 195,364 carers in England responding to a national survey. **BMC Family Practice**, v. 16, n. 01, 15 maio.

TOLÓN, R. M. *et al.*. 2009. The activation of cannabinoid CB2 receptors stimulates *in situ* and *in vitro* beta-amyloid removal by human macrophages. **Brain Research**, v. 1283, p. 148-154.

TROJANOWSKI, J. Q.; HAMPEL, H.. 2011. *Neurodegenerative disease biomarkers: guideposts for disease prevention through early diagnosis and intervention*. **Progress in Neurobiology**, dez..

VALKANOVA, V.; EBMEIER, K. P.; ALLAN, C. L.. 2013. *CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. **Journal of Affective Disorders**, v. 150, n. 03, p. 736-744.

VALLI, L. G.; SOBRINHO, J. DE A.. 2014. Mecanismo de ação do glutamato no sistema nervoso central e a relação com doenças neurodegenerativas. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 18, n. 01, p. 58-67. Disponível em: <<http://www.revneuropsiq.com.br>>.

VAN DEN ELSEN, G. A. H. *et al.*. 2015. *Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: a randomized controlled trial*. **Neurology**, v. 84, n. 23, p. 2338–2346, 09 jun..

VAUGHN, L. K. *et al.*. 2010. *Endocannabinoid signalling: has it got rhythm?* **British Journal of Pharmacology**, v. 160, n. 03, p. 530-543.

VEITCH, D. P. *et al.*. 2019. *Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: recent highlights from the Alzheimer's Disease neuroimaging initiative*. **Alzheimer's and Dementia**, v. 15, n. 01, jan., p. 106-152. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.08.005>>.

WAGNER, H.; ULRICH-MERZENICH, G.. 2009. *Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals*. **Phytomedicine**, v. 16, n. 2–3, p. 97-110.

WALKER, J. M.; HUANG, S. M.. 2002. *Cannabinoid analgesia*. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 95, n. 02, p. 127-135.

WALTERS, S. J.. 2009. **Quality of Life Outcomes in Clinical Trials and Health-Care Evaluation: A Practical Guide to Analysis and Interpretation**. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, 384 p.. Disponível em <<https://www.wiley.com/en->

[sg/Quality+of+Life+Outcomes+in+Clinical+Trials+and+Health+Care+Evaluation:+A+Practical+Guide+to+Analysis+and+Interpretation-p-9780470753828](http://sg/Quality+of+Life+Outcomes+in+Clinical+Trials+and+Health+Care+Evaluation:+A+Practical+Guide+to+Analysis+and+Interpretation-p-9780470753828)>.

WALTHER, S. *et al.*. 2006. *Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia*. **Psychopharmacology**, v. 185, n. 04, p. 524-528, maio.

WATKINS, B. A.; KIM, J.. 2015. *The endocannabinoid system: directing eating behavior and macronutrient metabolism*. **Frontiers in Psychology**, v. 05, n. 1506, 06 jan.. Disponível em <<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01506>>.

WEINER, M. F. *et al.*. 1998. *A comparison of the Cohen-Mansfield agitation inventory with the CERAD behavioral rating scale for dementia in community-dwelling persons with Alzheimer's disease*. **Journal of Psychiatric Research**, v. 32, n. 06, p. 347-351.

WEINSTOCK, M. *et al.*. 2001. *Neuroprotective effects of novel cholinesterase inhibitors derived from rasagiline as potential anti-Alzheimer drugs*. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 939, p. 148-161.

WESTLAKE, T. M. *et al.*. 1994. *Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain: an in vitro receptor autoradiography and in situ hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer's brains*. **Neuroscience**, v. 63, n. 03, dez., p. 637-652. Disponível em <[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90511-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90511-8)>.

WIĘDŁOCHA, M. *et al.*. 2017. NU SC. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**.

WILEY, J. L.; MARUSICH, J. A.; HUFFMAN, J. W.. 2014. *Moving around the molecule: Relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids*. **Life Sciences**, v. 97, n. 01, p. 55-63.

WITKIN, J. M. *et al.*. 2005. *A therapeutic role for cannabinoid CB 1 receptor antagonists in major depressive disorders*. v. 26, n. 12.

WOLSTENHOLME, J. *et al.*. 2002. *Estimating the relationship between disease*

*progression and cost of care in dementia. Br J Psychiatry*, v. 181, jul., p. 36-42.  
Disponível em: <<https://doi.org/10.1192/bjp.181.1.36>>.

XIE, L. *et al.*. 2013. **Sleep drives metabolite clearance from the adult brain.** *Science*, v. 342, n. 6156, 18 out. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/>>.

XU, J. Y.; CHEN, C.. 2015. *Endocannabinoids in synaptic plasticity and neuroprotection. Neuroscientist*, v. 21, n. 2, p. 152-168.

YAFFE, K. *et al.*. 2002. *Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. Journal of the American Medical Association*, v. 287, n. 16, p. 2090-2097.

YERNOOL, D. *et al.*. 2004. *Structure of a glutamate transporter homologue from Pyrococcus horikoshii. Nature*, v. 431, n. 7010, p. 811-818.

YU, H. *et al.*. 2015. *Measuring the caregiver burden of caring for community-residing people with Alzheimer's disease. PLoS ONE*, v. 10, n. 07, p. 01-08.

ZALLI, M.; FARAH, H. O.; ANTUNES, M. D.. 2020. Aspectos epidemiológicos e gastos em saúde por demências no Brasil. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 06, p. 563-567.

ZHAO, M. *et al.*. 2003. *The induction of the TNF death domain signaling pathway in Alzheimer's disease brain. Neurochemical Research*, v. 28, n. 02, fev., p. 307-318.  
Disponível em: <<https://doi.org/10.1023/a:1022337519035>>.

ZOU, S.; KUMAR, U.. 2018. *Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 03.

ZUARDI, A. W.. 2006. *History of cannabis as a medicine: a review. Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 28, n. 02, p. 153-157.

## ANEXOS

### Anexo A – Parecer consubstanciado do CEP

UNIOESTE - CENTRO DE  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Investigação clínica com microdoses de canabinóides para tratamento da Doença de Alzheimer

**Pesquisador:** Rafael de Moraes Cury

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 09713219.9.0000.0107

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRACAO LATINO-AMERICANA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.306.626

##### Apresentação do Projeto:

Despacho saneador de pendências

##### Objetivo da Pesquisa:

Despacho saneador de pendências

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Despacho saneador de pendências

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Despacho saneador de pendências

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Despacho saneador de pendências

##### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Agora, as informações contidas no TCLE tem boa possibilidade de serem esclarecedoras

##### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1297703.pdf	24/04/2019 17:02:37		Aceito

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069

**Bairro:** UNIVERSITARIO

**CEP:** 85.819-110

**UF:** PR

**Município:** CASCAVEL

**Telefone:** (45)3220-3092

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

UNIOESTE - CENTRO DE  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.306.626

Declaração de Instituição e Infraestrutura	instituicao_510.pdf	24/04/2019 16:58:18	Rafael de Morais Cury	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	instituicao_466.pdf	24/04/2019 16:57:21	Rafael de Morais Cury	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_placebo.pdf	24/04/2019 16:47:37	Rafael de Morais Cury	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP.pdf	24/04/2019 16:47:06	Rafael de Morais Cury	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	24/04/2019 16:46:03	Rafael de Morais Cury	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/04/2019 16:45:18	Rafael de Morais Cury	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	14/02/2019 23:17:53	Rafael de Morais Cury	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CASCADEL, 07 de Maio de 2019

---

**Assinado por:**  
**Dartel Ferrari de Lima**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069

**Bairro:** UNIVERSITARIO

**CEP:** 85.819-110

**UF:** PR **Município:** CASCADEL

**Telefone:** (45)3220-3092

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

## Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

**Título do Projeto:** Investigação clínica com microdoses de canabinoides para tratamento da Doença de Alzheimer.

**Pesquisador responsável e colaboradores com telefones de contato:** Rafael de Moraes Cury (43)999645022, Elton Gomes da Silva (45) 99151 5500 e Francisney Pinto do Nascimento (45) 999333479.

Convidamos, \_\_\_\_\_, a participar de nossa pesquisa que tem o objetivo de analisar os efeitos terapêuticos de um remédio que tem potencial em causar melhorias na condição de sua doença. Esperamos, com este estudo, ajudar a definir uma possibilidade de tratamento e verificar o potencial terapêutico de uma medicação, uma vez que, até o momento não temos um tratamento eficaz para a Doença de Alzheimer.

A pesquisa é simples, e você precisa apenas tomar a medicação corretamente e comparecer nas datas comunicadas para as avaliações médicas. O tratamento que você irá fazer será apenas tomar a medicação fornecida, via oral, uma vez ao dia, logo antes da última refeição, antes de ir se deitar. A pesquisa terá duração de 90 dias (3 meses). Serão realizadas avaliações clínicas mensais. Além das avaliações clínicas, no total dos 3 meses serão realizados 2 coletas de sangue e 2 de líquido para avaliações laboratoriais, bem como serão realizados 2 exames de eletroencefalografia (EEG), esses realizados no começo e no fim da pesquisa, ou seja: na primeira avaliação será realizado 1 coleta de sangue, 1 de líquido e um exame EEG. Após 3 meses da primeira coleta, os exames serão repetidos.

O exame EEG, é um exame que utiliza de sensores com capacidade de captar as ondas elétricas de seu cérebro. É um exame indolor que necessita apenas da colocação dos sensores sobre a sua cabeça em pontos específicos, nada mais, não apresentando risco algum a tua saúde ou integridade. Com isso pretendemos avaliar as conexões do seu cérebro.

Para a coleta do líquido será realizado uma punção em região inferior de suas costas, na parte baixa da coluna. Antes do procedimento, não é exigido nenhum

preparo especial, a não ser que haja algum problema de coagulação ou o uso de algum medicamento que interfira com a técnica, como é o caso dos anticoagulantes. Você será colocado na posição correta que pode ser ou deitado de lado com os joelhos e a cabeça junto ao peito, ou sentado com a cabeça e a coluna dobradas para frente e com os braços cruzados. De seguida, o médico aplica uma solução para higienizar a região, podendo injetar neste local um medicamento anestésico, para não sentir a picada da agulha. Depois é inserida lentamente entre as vértebras uma fina agulha, por onde será coletado o líquido, sendo recolhido num tubo de ensaio esterilizado. Por fim, a agulha é retirada e é aplicado um curativo no local da picada. Este procedimento dura geralmente alguns minutos, é seguro, com chances muito reduzidas de apresentar complicações ou riscos. O efeito adverso mais comum que pode ocorrer após uma punção lombar é dor de cabeça temporária devido à diminuição do líquido nos tecidos adjacentes, podendo ocorrer também enjoos e vômitos que podem ser evitados se a pessoa ficar algum tempo deitada depois do exame. Também pode ocorrer dor e desconforto na região lombar que podem ser aliviados com analgésicos receitados pelo médico no momento do procedimento e, embora seja raro, pode ocorrer também infecção ou hemorragia.

Já para a coleta do sangue, será realizado um punção em acesso venoso periférico, ou seja, em veia superficial antecubital no braço de preferência. O profissional identifica e localiza a veia, realiza a higienização da região e insere uma agulha para coletar o sangue e armazená-lo em tubo específico. Após, procedimento realiza-se um curativo. O procedimento é seguro e simples, o mesmo realizado em instituições de saúde nas rotinas de coleta de sangue.

Cabe ressaltar que todas as coletas serão realizadas em local adequado e por profissionais capacitados.

Todas as avaliações e coletas serão realizadas no Campus Jardim Universitário da UNILA, em Foz do Iguaçu, Paraná, onde o Laboratório de Neurofarmacologia Clínica encontra-se alocado. Já o exame EEG será realizado em local informado nos tempos específicos, ainda a definir.

Durante a execução do projeto, embora a dose que você receberá seja bastante menor do que as doses com "efeitos adversos", você pode apresentar efeitos adversos como sonolência, ansiedade, distúrbios gastrointestinais, dor de cabeça ou efeitos psicoativos. Em caso de constrangimento ou desconforto, pode ser

solicitado a qualquer instante o desligamento da pesquisa. Entretanto, o que esperamos são melhoras clínicas significativas, tanto na condição de sua enfermidade, como no seu humor, sono e disposição para suas atividades diárias.

No caso de ocorrer qualquer evento adverso que venha lhe prejudicar os pesquisadores estarão à disposição para auxiliar no que for preciso, inclusive solicitar e encaminhar ao atendimento médico. Desse modo, qualquer eventual necessidade de atendimento médico hospitalar – relacionado ao tratamento deste estudo – não resultará em nenhum custo para o(a) senhor(a), sendo custeado por este projeto. Além disso, você não terá custos com os exames e nem com os deslocamentos até os locais de coleta.

Sua identidade não será divulgada e seus dados serão tratados de maneira sigilosa, sendo seus dados utilizados apenas para fins científicos. Você também não pagará e nem receberá nenhum valor financeiro pela participação neste estudo. No caso de dúvidas, ou de necessidade relatar algum acontecimento, você pode contatar os pesquisadores pelos telefones mencionados acima ou o Comitê de Ética pelo número (45) 3220-3092.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - UNIOESTE, pelo protocolo (CAAE) 09713219.9.0000.0107, ou seja, de acordo com as recomendações da Resolução N° 466, do Ministério da Saúde do Brasil.

Este documento será assinado em duas vias, sendo uma delas entregue ao sujeito da pesquisa.

Declaro estar ciente do exposto e desejo participar do projeto, ou autorizo

---

a participar da pesquisa (no caso de responsável por menor ou pessoa considerada legalmente incapaz).

---

Assinatura do participante ou responsável legal.

Eu, Rafael de Moraes Cury, declaro que forneci todas as informações do projeto ao participante e/ou responsável.

Foz do Iguaçu, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

## Anexo C – Inventário Neuropsiquiátrico

		Gravidade do Sintoma			Grau de Perturbação					
<b>Delírios</b> Sim Não	O idoso tem crenças falsas, pensa que está a ser roubado ou lhe estão a fazer mal?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Alucinações</b> Sim Não	O idoso tem alucinações, como visões ou vozes falsas? Ouve ou vê coisas que não estão presentes?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Agitação ou agressão</b> Sim Não	O idoso resiste à ajuda dos outros, é de trato difícil?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Depressão ou disforia</b> Sim Não	O idoso parece triste ou diz que está deprimido? Ele/ela chora?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Ansiedade</b> Sim Não	O idoso fica perturbado quando se separa de si? Demonstra sinais de nervosismo, como falta de ar, suspiros e incapacidade de relaxar, ficando muito tenso?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Exaltação ou euforia</b> Sim Não	O idoso aparenta sentir-se muito bem ou excessivamente feliz?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Apatia ou indiferença</b> Sim Não	O idoso parece menos interessado nas suas actividades habituais e nas actividades ou planos dos outros)	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Desinibição</b> Sim Não	O idoso parece agir impulsivamente? Por exemplo, fala com estranhos como se os conhecesse ou diz coisas que podem ferir os sentimentos das outras pessoas?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Irritabilidade ou labilidade</b> Sim Não	O idoso fica impaciente ou irritado? Ele/a tem dificuldade em lidar com demoras/atrasos ou em esperar por actividades planeadas?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Distúrbio motor</b> Sim Não	O idoso ocupa-se com actividades repetitivas, tais como andar às voltas pela casa, carregar em botões, enrolar cordas/cordões/fitas, ou fazer outras coisas repetidamente?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Comportamentos nocturnos</b> Sim Não	O idoso acorda durante a noite, levanta-se muito cedo pela manhã, ou dorme várias sestas durante o dia?	1	2	3	0	1	2	3	4	5
<b>Apetite e alimentação</b> Sim Não	O idoso perdeu ou ganhou peso, ou teve alterações no tipo de comida/alimentos de que gosta?	1	2	3	0	1	2	3	4	5

## **Escala de Depressão Geriátrica (EDG)**

### **Instruções de uso**

A EDG é composta por perguntas fáceis de serem entendidas e possui pequena variação nas possibilidades de respostas (sim/não), pode ser auto-aplicada ou aplicada por um entrevistador treinado, demandando de cinco a 15 minutos para a sua aplicação.

Inicialmente foi composta por 30 questões binárias (sim/não) e de fácil compreensão, após foi criada uma versão reduzida, com 15 itens, a partir da escala original, considerando-se os itens que mais fortemente se correlacionavam com o diagnóstico de depressão (YESAVAGE et al., 1986). Possui uma variação de zero (ausência de sintomas depressivos) a quinze pontos (pontuação máxima de sintomas depressivos). Almeida e Almeida (1999) propõem score de corte  $\geq 5$  para determinar a presença de sintomas depressivos nos idosos.

### **Anexo D – Escala de Depressão Geriátrica**

### Escala de Depressão Geriátrica (GDS)

D.1) Você está basicamente satisfeito com sua vida?	( 0 ) SIM	( 1 ) NÃO
D.2) Você deixou muitos de seus interesses e atividades?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO
D.3) Você sente que sua vida está vazia?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO
D.4) Você se aborrece com frequência?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO
D.5) Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	( 0 ) SIM	( 1 ) NÃO
D.6) Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO
D.7) Você se sente feliz a maior parte do tempo?	( 0 ) SIM	( 1 ) NÃO
D.8) Você sente que sua situação não tem saída?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO
D.9) Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO
D.10) Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO
D.11) Você acha maravilhoso estar vivo?	( 0 ) SIM	( 1 ) NÃO
D.12) Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO
D.13) Você se sente cheio de energia?	( 0 ) SIM	( 1 ) NÃO
D.14) Você acha que sua situação é sem esperanças?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO
D.15) Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	( 1 ) SIM	( 0 ) NÃO

Pontuação: \_\_\_\_\_

## Anexo E – Qualidade de Vida na *doença de Alzheimer* (QdV-DA)

### 11.7 ANEXO G - QdV-DA (versão para o paciente responder sobre si)

Nome: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_\_

Avalie sua atual situação para cada item, como você a vê. Indique suas escolhas colocando um X no quadrado apropriado.

No último item, por favor, avalie sua qualidade de vida como um todo, como você a vê.

ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA (QdV-DA) (Versão para o idoso/paciente responder)				
	SITUAÇÃO ATUAL			
1. Saúde Física	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
2. Disposição	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
3. Humor	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
4. Moradia	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
5. Memória	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
6. Família	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
7. Casamento (relacionamento)	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
8. Amigos	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
9. Você em geral	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
10. Capacidade para fazer Tarefas	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
11. Capacidade para fazer atividades de lazer	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
12. Dinheiro	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
13. A vida em geral	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )

©1997 R.G. Logsdon, PhD, University of Washington

PONTOS: \_\_\_\_\_

COMENTÁRIOS: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**11.8 ANEXO H - QdV-DA (versão para o cuidador familiar responder sobre o paciente)**

Nome: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_\_

Avalie a atual situação de cada item do idoso que você cuida, como você a vê. Indique suas escolhas colocando um X no quadrado apropriado.

No ultimo item, por favor, avalie a qualidade de vida do idoso como um todo, como você a vê.

<b>ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA (QdV-DA)</b> (Versão sobre o idoso para ser respondida pelo familiar)				
	SITUAÇÃO ATUAL			
1. Saúde Física	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
2. Disposição	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
3. Humor	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
4. Moradia	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
5. Memória	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
6. Família	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
7. Casamento (relacionamento)	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
8. Amigos	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
9. Você em geral	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
10. Capacidade para fazer Tarefas	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
11. Capacidade para fazer atividades de lazer	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
12. Dinheiro	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )
13. A vida em geral	Ruim ( )	Regular ( )	Bom ( )	Excelente ( )

©1997 R.G. Logsdon, PhD, University of Washington

PONTOS: \_\_\_\_\_

COMENTÁRIOS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Anexo F – Escala para depressão em demência de Cornell

### ESCALA CORNELL PARA DEPRESSÃO EM DEMÊNCIA

A Escala Cornell é um instrumento de 19 itens para classificar os sintomas de depressão em pacientes com demência. Como a classificação baseia-se em duas entrevistas (com o cuidador, e depois rapidamente com o paciente) e devem ser realizadas avaliações clínicas complexas, os itens foram desenhado para serem ambíguos e devem ser classificados fundamentalmente com base na observação do comportamento relatado pelo cuidador.

As avaliações devem ser baseadas nos sintomas e sinais que ocorreram durante a semana anterior à entrevista. Não se deve marcar ponto se o sintoma for resultado de uma incapacidade física ou de uma doença.

	Impossibilitado de avaliação (U)	Ausente (0)	Leve ou Intermitente (1)	Intenso (2)
<b>A- Sinais relacionados ao humor</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Ansiedade (expressão ansiosa, ruminacões, preocupações)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Tristeza (expressão triste, voz triste, choroso)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Falta de reação e ventos prazerosos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Irritabilidade (facilmente aborrecido, temperamento explosivo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>B- Distúrbio de Comportamento</b>				
5. Agitação (inquietação, agitação constante das mãos, puxa o cabelo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Retardo (movimentos lentos, fala lenta, reação lenta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Queixas físicas múltiplas (escore 0 se forem apenas sintomas gastrintestinais)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Perda de interesse (menor movimento em atividades usuais, pontue apenas se a alteração ocorre agudamente, i. e., em menos de um mês)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>C- Sinais Físicos</b>				
9. Perda do apetite (como menos que o usual)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Perda de peso (marque 2 pontos se for maior que 2,2kg em um mês)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Falta de energia (facilmente fatigado, incapaz de sustentar atividade; marque pontos apenas se a alteração ocorrer rapidamente, i. e., em menos de um mês)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>D- Funções Cíclicas</b>				
12. Variação diurna de humor (os sintomas são piores pela manhã)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Dificuldades para dormir (esta indo dormir mais tarde que o usual para este indivíduo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Desperte muitas vezes durante o sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Desperte precoce (mais cedo que o usual para este indivíduo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>E- Distúrbio de Ideação</b>				
16. Suicídio (sente que a vida não vale a pena, tem desejos suicidas ou faz tentativas suicidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Baixa auto- estima (culpa-se, deprecia-se, sentimentos de fracasso)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Pessimismo (antecipa o pior)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19- Delírios congruentes com o humor (delírios de pobreza, doença ou perda)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acrescente o Escore Total na Página de Avaliação para Escore na Ficha Clínica.	Total: _____	Total: _____	Total: _____	Total: _____
	ESCORE TOTAL = _____			

Nome do examinador: \_\_\_\_\_

Iniciais do examinador : \_\_\_\_\_

Hora em que o teste foi aplicado: \_\_\_\_\_

## Anexo G – Inventário de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP)

### ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Tempo: T \_\_\_\_\_ Avaliador(a): \_\_\_\_\_

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

**1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?**

Horário habitual de dormir:.....

**2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite?**

Número de minutos.....

**3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou? Horário habitual de despertar:.....**

**4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)**

Horas de sono por noite:.....

Para cada uma das questões abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questões.

**5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você..**

a. não conseguia dormir em 30 minutos

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

d) Não conseguia respirar de forma satisfatória

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana



- menos de uma vez por semana  
 três ou mais vezes por semana

- e) Tossia ou roncava alto  
 nunca no mês passado  
 uma ou duas vezes por semana  
 menos de uma vez por semana  
 três ou mais vezes por semana

- f) Sentia muito frio  
 nunca no mês passado  
 uma ou duas vezes por semana  
 menos de uma vez por semana  
 três ou mais vezes por semana

- g) Sentia muito calor  
 nunca no mês passado  
 uma ou duas vezes por semana  
 menos de uma vez por semana  
 três ou mais vezes por semana

- h) Tinha sonhos ruins  
 nunca no mês passado  
 uma ou duas vezes por semana  
 menos de uma vez por semana  
 três ou mais vezes por semana

- i) Tinha dor  
 nunca no mês passado  
 uma ou duas vezes por semana  
 menos de uma vez por semana  
 três ou mais vezes por semana

- j) outra razão (por favor, descreva)

- k) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?

- nunca no mês passado  
 uma ou duas vezes por semana  
 menos de uma vez por semana  
 três ou mais vezes por semana

- 6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

- muito bom  
 bom  
 ruim  
 muito ruim

- 7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?



- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

**8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?**

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

**9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?**

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

**10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?**

- mora só
- divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama
- divide a mesma cama

**Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:**

a) Ronco alto

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

e) Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):

## Anexo H – Escala de sonolência de Epworth

ESCALA DE  
SONOLÊNCIA  
DE EPWORTH

### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

*Qual a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações abaixo – e não apenas sentir-se cansado?*

*Este questionário refere-se ao seu modo de vida habitual nos últimos tempos. Mesmo que não tenha feito passado por alguma dessas situações ultimamente, tente imaginar como é que elas o afetariam. Use a escala que se segue para escolher o número mais apropriado para cada situação:*

- 0** – nenhuma probabilidade de pegar no sono;
- 1** – ligeira probabilidade de pegar no sono;
- 2** – moderada probabilidade de pegar no sono;
- 3** – forte probabilidade de pegar no sono.

Situação	Probabilidade de Pegar no sono
Sentado lendo um livro;	
Sentado vendo televisão;	
Sentado inativo em lugar público (por exemplo, sala de espera, cinema ou reunião);	
Como passageiro num carro durante uma hora sem paragem;	
Deitado descansando à tarde quando as circunstâncias permitem;	
Sentado conversando com alguém;	
Sentado calmamente após um almoço sem ter bebido álcool;	
Ao volante parado no transito durante alguns minutos;	

Pontuação de 0 a 9 - considerado normal.

Pontuação de 10 a 24 - Procure um médico você pode ter distúrbio do sono.