

EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE CANABIDIOL EM PACIENTES COM A DOENÇA DE ALZHEIMER

EFFECTS OF THE USE OF CANNABIDIOL IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

¹SCHIRAMM, Cibele Santos; ²MICHELOTO, Fabio Henrique Manso
¹Discente do Curso de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades
Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM
²Docente do Curso de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades
Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

A doença de Alzheimer é um caso de demência que vem crescendo a cada ano e acomete cerca de 35,6 milhões de pessoas. É caracterizada pela perda de memória, mudanças na personalidade, agitação, entre outros sintomas. A doença evolui em 4 estágios, desde a fase inicial até a fase terminal e é classificada por dois tipos, a DA familiar, de início precoce e a esporádica, de início tardio. É uma doença degenerativa progressiva da memória, onde promove a perda dos neurônios no SNC, entre outros fatores que ocorrem na doença. Portanto, através de uma revisão de literatura, por meio de trabalhos publicados no PubMed e Scielo nos em idiomas inglês e português, em um período temporal de 2004 à 2023, analisou que o tratamento que vem sendo muito utilizado são os compostos da planta *cannabis sativa*, como o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC), que possuem várias propriedades farmacológicas, como ação antioxidante, anti-inflamatórias, evitam a neurodegeneração hipocampal e cortical, redução dos peptídeos beta amiloide, redução da hiperfosforilação da proteína tau e emaranhados neurofibrilares, regulam a passagem de células microgliais. O CBD interage com dois principais receptores, o CB1 que são responsáveis pelos efeitos psicotrópicos, são encontrados no hipocampo, regiões corticais e se encontram em grandes quantidades no cérebro e cerebelo e o CB2 encontradas em células do tecido periférico e sistema imunológico, sendo uma grande opção para tratamentos. O THC, tem bastante efeitos adversos, e normalmente, é utilizado em terapias combinadas com o CBD, pois além de ter uma melhor eficácia, o CBD também ajuda a bloquear esses efeitos.

Palavras-chave: Canabidiol; Doença de Alzheimer; Endocanabinoide; Tetrahydrocannabinol.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a case of dementia that is growing every year and affects around 35.6 million people. It is characterized by memory loss, changes in personality, agitation, among other symptoms. The disease progresses through 4 stages, from the initial phase to the terminal phase and is classified into two types, familial AD, with an early onset, and sporadic AD, with a late onset. It is a progressive degenerative memory disease, which promotes the loss of neurons in the CNS, among other factors that occur in the disease. Therefore, through a literature review, through works published in PubMed and Scielo in English and Portuguese, over a period of time from 2004 to 2023, it was analyzed that the treatment that has been widely used are compounds from the cannabis sativa plant, such as cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC), which have several pharmacological properties, such as antioxidant and anti-inflammatory actions, preventing hippocampal and cortical neurodegeneration, reducing amyloid beta peptides, reducing tau protein hyperphosphorylation and neurofibrillary tangles, regulate the passage of microglial cells. CBD interacts with two main receptors, CB1, which are responsible for psychotropic effects, are found in the hippocampus, cortical regions and are found in large quantities in the brain and cerebellum, and CB2, found in cells of the peripheral tissue and immune system, being a large option for treatments. THC has a lot of adverse effects, and is normally used in therapies combined with CBD, as in addition to having better effectiveness, CBD also helps to block these effects.

Keywords: Alzheimer's Disease; Endocannabinoid; Cannabidiol; Tetrahydrocannabinol.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença degenerativa progressiva que provoca diminuição dos neurônios no córtex cerebral dos pacientes. A DA não tem cura, apenas tratamento, sendo a principal causa de demência no mundo, tendo maior incidência em idosos com idade superior a 65 anos. A doença é caracterizada pelo transtorno neurodegenerativo progressivo de memória e deterioração cognitiva. (BARBOSA et al. 2020). Os principais sintomas são a perda da memória, depressão, mudanças na personalidade, transtornos afetivos com isolamento social, falha no reconhecimento e agitação psicomotora. (CAMARGO FILHO *et al.*, 2019).

Esses pacientes também apresentam alterações no peptídeo beta-amilóide, tendo diminuição de seus depósitos nos tecidos cerebrais e diminuição do líquido, ocorrendo também um aumento do estresse oxidativo e o processo neuroinflamatório presentes no tecido neurais, estão associados com o surgimento da DA. (CAMARGO FILHO *et al.*, 2019). Algumas medicações, como as que têm ação nos inibidores das colinesterases, são as mais utilizadas para o tratamento da DA, sendo que algumas são fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O uso se baseia no déficit colinérgico, aumentando a disponibilidade sináptica de acetilcolina, ocorrendo inibição das enzimas catalíticas mais importantes, a butirilcolinesterase e a acetilcolinesterase que tem concentrações mais elevadas, ocorrendo um acréscimo de informações entre células nervosas. (BARBOSA et al 2020).

A planta *Cannabis sativa*, possui como principal composto tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Seu derivado CBD, tem demonstrado grande eficácia para doença, não tendo efeitos psicotrópicos, pois atuam em receptores específicos nas células do cérebro e do corpo, sendo eles, o receptor CB1, encontrado em maioria nos neurônios e células gliais, e o receptor CB2, encontrado no sistema imune. (SILVA et al. 2019). A molécula do CBD atravessa uma barreira que contém uma estrutura que cobre os vasos sanguíneos, chamada de barreira hematoencefálica, com funções metabólicas que protegem contra substâncias tóxicas. Os canabinoides diminuem a concentração de beta amiloide e a inflamação do cérebro que ocorre na DA. (BARBOSA *et al.*, 2020).

Portanto, o objetivo deste presente estudo foi pesquisar os efeitos da utilização do CBD em pacientes com a Doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, de caráter exploratório, desenvolvida por meio de levantamento bibliográfico de estudos clínicos publicados nas bases de dados National Library of Medicine and National Institute of Health (PubMed), e o Scientific Eletronic Library Online (Scielo). O período de tempo da pesquisa foi de 2004 a 2023. Foram utilizadas palavras-chave em português “canabidiol” e “Alzheimer”. Em inglês, foram utilizados os descritores “canabidiol” e “Alzheimer Disease”.

DESENVOLVIMENTO

A doença de Alzheimer (DA) acomete cerca de 80% dos casos de demência no mundo, tendo maior prevalência e incidência em pessoas idosas acima de 65 anos de idade. Calcula-se que existam 35,6 milhões de pessoas com a DA em todo mundo e no Brasil estima-se que exista cerca de 1,2 milhões de pessoas com a doença. (SILVA et al, 2019). Em decorrência ao envelhecimento, acredita-se que o número de pacientes chegue a 115 milhões até o ano de 2050 (WATT; CARLOS, 2017). Os principais sintomas característicos da doença são, a perda de memória, depressão, mudanças na personalidade, transtornos afetivos com isolamento social, falha no reconhecimento e agitação psicomotora (FILHO *et al.*, 2019)

Os pacientes já diagnosticados com a doença, a sobrevida em média varia de 8 a 10 anos e evolui em 4 estágios. Estágio 1, é fase inicial e ocorre confusões mentais, alterações na personalidade e nas habilidades visuais. O estágio 2, é a fase moderada, os pacientes apresentam dificuldade de se comunicar e nos movimentos, dificuldades ao realizar tarefas simples, agitação e insônia. O estágio 3 é a fase grave, ocorre resistência para realizar tarefas diárias, incontinência urinária e fecal, dificuldades para comer e deficiência motora. O estágio 4, é a fase terminal, caracterizada pela contenção ao leito, mutismo, dor à deglutição e Infecções (BARBOSA *et al.*, 2020).

A DA pode ser classificada em dois tipos, a DA familiar de início precoce (<5%) e a DA esporádica de início tardio (95%). As duas são marcadas pelo acúmulo de β amilóide ($A\beta$) e hiperfosforilação da proteína tau, ocorrendo a neuroinflamação e o estresse oxidativo. A DA familiar, é causada por mutações genéticas no gene da proteína precursora amiloide (APP) que são divididas em peptídeos β amiloide ($A\beta$)

e nos genes da presenilina 1 e 2 (PS1 e PS2). A DA esporádica ainda não está definida, e pode resultar em fatores genéticos e ambientais (WATT; CARLOS, 2017).

A DA é uma doença degenerativa progressiva que causa a morte celular e a atrofia cerebral. Se inicia quando o processo de algumas proteínas começa a se desenvolver de forma inapropriada, tendo seus fragmentos mal cortados que são tóxicos dentro dos neurônios, ocorrendo assim sua perda em algumas regiões do sistema nervoso central (SNC), particularmente no córtex cerebral e no hipocampo (BARBOSA et al, 2020). Ocorre um acúmulo de peptídeos β amiloide ($A\beta$), a hiperfosforilação da proteína tau que leva a formação de emaranhados neurofibrilares e um processo neuroinflamatório, assim, quando associadas causa uma alteração mitocondrial, e um aumento do estresse oxidativo, favorecendo ainda mais a hiperfosforilação da tau e do $A\beta$. O acúmulo de $A\beta$ e o processo neuroinflamatório, elevam os níveis de glutamato, produzindo uma neurodegeneração, prejudicando os neurônios colinérgicos e diminuindo a acetilcolina (ACh), essas fisiopatologias estão associadas com o surgimento da DA (COLES; LIM; CARLOS, 2022).

O Alzheimer não tem cura, apenas o tratamento que retarda a progressão da doença. As mais utilizadas são os inibidores das colinesterases (I-ChE), cujo uso se baseia no déficit colinérgico que ocorre nos pacientes. As medicações aumentam a acetilcolina, inibindo a acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase, que tem grandes quantidades e são as principais enzimas catalíticas. Infelizmente, ocorrem bastantes efeitos colaterais (BARBOSA et al, 2020). O tratamento também pode ser combinado de forma não farmacológica, como exercícios das funções cognitivas e a de estratégias compensatórias (FREITAS *et al.*, 2022).

Os fitocannabinóides, como o canabidiol (CBD) e o Tetraidrocannabinol (THC), são um composto da planta *Cannabis sativa*, estão associados ao sistema endocanabinóide (ECS) e tem demonstrado grande eficácia para a doença. Possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, evitam a neurodegeneração hipocampal e cortical, reduzem a formação da amilóide- β , hiperfosforilação da proteína tau, emaranhados neurofibrilares (NFT) e regulam a passagem de células microgлияis (WATT; CARLOS, 2017).

No Brasil, o uso do composto CBD, para qualquer finalidade era uma infração penal, até que o Conselho Federal de Medicina publicou em 2014 uma resolução (Nº 2.113/2014) que aprovou o uso do CBD no tratamento de crianças com epilepsias (SILVA *et al.*, 2019). Após diversos estudos comprovarem que o CDB tem várias ações farmacológicas e fins terapêuticas, em 2015, a Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA) liberou para mais usos medicinais, contida na lista C1 da Portaria 344/98.41 (FILHO et al, 2019). Em 2016 a ANVISA autorizou a importação da planta *Cannabis sativa* e seus compostos para uso medicinal (anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 17/2015). Em 2019, ainda que a planta precise ser trazida do exterior, foi regulamentada a pesquisa, produção e venda de medicações pela indústria farmacêutica (FREITAS et al., 2022).

Um estudo in vivo, revelou que o CBD conseguiu ser capaz de restaurar as células da CA1, neurônios piramidais, a gliose e reparou a neurogênese no giro dentado. No estudo, injetaram human A β 42 no intrahipocampo do camundongo e depois trataram com CBD por 7 dias, como resultado concluíram que o CBD inibiu a expressão de mRNA da própria proteína e da proteína glial fibrilar ácida (GFAP) que é o marcador mais conhecido de astrócitos ativados e acredita-se que seja uma das principais características da gliose reativa, que é um dano cerebral. O CBD reduziu também óxido nítrico (NO) e a interleucina- 1 β (IL- 1 β) que são substâncias liberadas pela micróglia estimulada por A β , causando o dano neuronal. O NO é um radical livre, importante na neuroinflamação e neurodegeneração, que aumenta a hiperfosforilação da tau. A IL-1 β participa do ciclo de citocinas que são responsáveis pela neurodegeneração, pelo processo de Proteína Precursora de Amilóide (APP), pela ativação de astrócitos e pela superprodução de NO. São encontrados receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR) em pacientes com a doença, ocorrendo um envolvimento com os efeitos terapêuticos do CBD (BARBOSA et al., 2020).

Em outro estudo, injetaram human A β -42 no hipocampo do camundongo e depois trataram com CBD por 15 dias, contendo e não contendo um antagonista do receptor PPAR- γ ou PPAR- α . O Canabidiol diminuiu a expressão da enzima A β de óxido nítrico-sintase induzida iNOS, GFAP, proteína B de ligação ao cálcio S100 (S100B), sendo uma neurotrofina derivada de astroglial, que participa do ciclo da citocina pró-inflamatória e na promoção da APP para clivar A β 42, também bloqueou a via de Wnt/ β - catenina, assim, inibindo a hiperfosforilação da tau. A tau ajuda na formação de microtúbulos, sendo importantes para a comunicação entre os neurônios. No Alzheimer ela destrói os microtúbulos, impedindo a comunicação de neurônios nas células. A redução da expressão de p50 e p56 indica a capacidade do CBD inibir o fator nuclear kappa B (NF- κ B), então destaca a responsabilidade do PPAR- γ e do NF- κ B nas propriedades anti-inflamatórias do CBD. (BARBOSA et al., 2020).

O CBD interage com vários receptores, como os receptores canabinóides no sistema endocanabinoide, os receptores de enzimas e canais iônicos, como a glicina, adenosina, serotonina (5-HT), opióide, não endocanabinoide acoplado à proteína G, acetilcolina nicotínica e receptor vanilóide de potencial transitório tipo 1 (TRPV1). Dois dos receptores do sistema endocanabinoide são os, canabinoide 1 (CB1) e canabinoide 2 (CB2), eles são acoplados à proteína G (PATIL *et al.*, 2023)

O receptor canabinoide 1 (CB1) são encontrados no hipocampo, nas regiões corticais e cerebelo, responsável pelos efeitos psicotrópicos, é expresso no sistema nervoso periférico e no central. O receptor CB2 são encontrados nas células e tecidos periféricos do sistema imunológico, sendo encontrados na área tegmental ventral e nos neurônios do hipocampo. No cérebro se encontra mais CB1 do que CB2. A expressão de CB2 é extremamente aumentada na micróglia, e sua ativação diminui a produção de moléculas pró-inflamatórias, sendo assim uma grande opção para um alvo drogavel (ABATE; UBERTI; TAMBARO, 2021).

O THC é o composto mais abundante dos componentes isolados do extrato de maconha e é o principal componente psicoativo da cannabis (ABATE, UBERTI, TAMBARO, 2021). O THC pode causar efeitos psicóticos, tontura, desorientação, ansiedade quando administrados em altas doses. A combinação de CBD ajuda a bloquear os efeitos negativos do THC, ao mesmo tempo em que aumenta as propriedades antieméticas e analgésicas. Os dois juntos apresentaram uma melhor eficácia, do que as substâncias isoladas, tanto na redução da resposta inflamatória, quanto na modificação da composição das placas amiloides, o que potencializa seus efeitos terapêuticos (COLES; LIM; CARLOS, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado que a doença de Alzheimer vem crescendo cada dia mais na população idosa e evolui de forma lenta, com a piora dos sintomas em cada estágio que se passa. É uma doença que não tem cura, apenas tratamento onde o Canabidiol tem se tornado uma grande escolha terapêutica por possuir várias ações farmacológicas, ainda mais quando administrados em início precoce para retardar a doença.

REFERÊNCIAS

- ABATE, G. UBERTI, D. TAMBARO, S. Potencial e limites dos canabinóides na terapia da doença de Alzheimer. **Biology**, v. 10, n. 542, p. 1-21, 2021.
- BARBOSA, M. G. A. B. *et al.* O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. 1-18, 2020.
- CAMARGO FILHO, M. F. A. *et al.* Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 55, n. 2, p.17-32, 2019.
- COLES, M. LIM, G. KARL, T. Propriedades terapêuticas de estratégias de tratamento multicanabinóides para a doença de Alzheimer. **Frontiers**. v. 16, n. 10, p. 1-11, 2022.
- FREITAS, A. K. L. *et al.* O uso de Cannabis sativa no tratamento de Alzheimer. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. 1-11, 2022.
- PATIL, N. *et al.* Investigação de fitoquímicos da Cannabis sativa como agentes anti-Alzheimer: um estudo in silico. **Plants**, v. 12, n. 510, p. 1-15, 2023.
- SILVA, R. C. *et al.* Uso do Canabidiol no tratamento e prevenção do mal de Alzheimer: prospecção científica e tecnológica. **International symposium on technological innovation**, v. 10, n. 1, p. 912-921, 2019.
- WATT, G. CARLOS, T. In vivo Evidências de propriedades terapêuticas do canabidiol (CBD) para a doença de Alzheimer. **Frontiers**. v. 8, n. 10, p. 1-7, 2017.