

CENTRO UNIVERSITÁRIO INTEGRADO

ANA PAULA FERRI DOS SANTOS

**USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UM
ARTIGO DE REVISÃO**

CAMPO MOURÃO

2023

ANA PAULA FERRI DOS SANTOS

**USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UM
ARTIGO DE REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção de título de
Bacharel em Biomedicina pelo Centro
Universitário Integrado.

Orientador: Profº Rodrigo Alexandre Grego

CAMPO MOURÃO

2023

Dedico este artigo a minha avó Margarida M. M. Ferri (em memória), que deixou este plano após ter lutado contra a doença de Alzheimer. Um grande exemplo de mulher, mãe, avó e educadora, a quem serei eternamente grata por me permitir cursar uma graduação.

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é a patologia neurodegenerativa mais comum na população idosa. É caracterizada principalmente pela perda de memória e a dificuldade de realizar tarefas cotidianas. Considerando o aumento na expectativa de vida da população, a busca de novas opções farmacêuticas que possam reverter ou impedir a progressão desta doença tornou-se indispensável. Atualmente sabe-se que é possível intervir na DA agindo em pontos-chaves da doença, tais como: o acúmulo de proteína beta-amiloide e os emaranhados de proteína tau no tecido cerebral. Nessa perspectiva, modular o sistema endocanabinóide (ECS) através de compostos exógenos como o canabidiol (CBD) extraído da planta *Cannabis sativa* mostrou-se uma opção a ser estudada. O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica onde foram utilizados 25 artigos científicos publicados entre os anos de 2008 e 2023 que relacionaram o canabidiol a DA. O trabalho tem como objetivo elucidar os benefícios e potencialidades do composto e ressaltar a importância de novas pesquisas para que esse fitocanabinoide seja de fato aplicado no tratamento da DA. Observou-se que o canabidiol possui característica neuroprotetora através de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, além de inibir enzimas degradantes que resultam no aumento de concentrações de neurotransmissores essenciais. Outro ponto importante é que o composto também promove a neurogênese desencadeando melhoras significativas nos processos cognitivos que envolvem a memória e a aprendizagem. Por fim, constatou-se que o CBD tem potencial para ser uma alternativa natural, de baixo custo e efeitos colaterais. Porém, ainda são poucos os estudos que comprovam com segurança sua aplicabilidade no tratamento de pessoas idosas, bem como, em que doses os efeitos poderiam ser potencializados sem causar reações adversas.

PALAVRAS-CHAVE: Alzheimer, canabidiol, tratamento, neurodegenerativo, endocanabinóide.

ABSTRATC

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative pathology in the elderly population. Considering that life expectancy increases over the years, the need arose to seek pharmaceutical options that can reverse or prevent the progression of the disease. It is considered that it would be possible to intervene in AD by acting on key points in the cause of the disease, such: as accumulation of beta-amyloid protein and tau protein tangles in brain tissue. From this perspective, modulating the endocannabinoid system (ECS) through exogenous compounds such as cannabidiol (CBD), extracted from the *Cannabis sativa* plant, has become an option to be studied. For this bibliographical review, 25 scientific articles written between 2008 and 2023 that related AD to cannabidiol were used. The work aims to elucidate the benefits and potential of the compound and emphasize the importance of further research so that this phytocannabinoid is actually applied in the treatment of AD. Several studies demonstrate that cannabidiol can have a neuroprotective action through its anti-inflammatory and antioxidant properties, in addition to inhibiting degrading enzymes that result in increased concentrations of essential neurotransmitters. It has been observed that the compound can also promote neurogenesis. Thus, cannabidiol resulted in significant improvements involving cognitive processes of memory and learning. Cannabidiol would be a natural and low-cost alternative with few side effects. However, there are still few studies that can make the applicability of the compound safe in everyday life, there is a lack of studies with the elderly population, which is the most affected by the disease, to elucidate in which doses the effects could be potentiated without causing adverse reactions.

KEYWORDS: Alzheimer's, cannabidiol, treatment, neurodegenerative, endocannabinoide.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a mais comum entre as demências, entre os países de renda média a baixa, com cerca de 12% dos distúrbios neurodegenerativos (1). É uma patologia progressiva que se caracteriza por alterações cognitivas, principalmente a perda da memória. Este declínio cognitivo interfere na execução de tarefas básicas e cotidianas do indivíduo. (2,3)

Enquanto o número de óbitos por doenças comuns não transmissíveis como as cardíacas e AVCs tiveram declínio ao longo do tempo, as mortes por DA aumentaram por ainda não existirem avanços significativos quanto ao tratamento. Suspeita-se que as certidões de óbitos emitidas apontando o Alzheimer como causa principal sejam muito pequenas perto da real quantidade de óbitos ocasionados pela doença e ultrapassem os 814 mil registrados em 2019 (4). Neste mesmo ano o Alzheimer foi considerado a 7ª doença com a maior taxa de óbitos no mundo, o que representou um aumento de 181% em relação ao ano de 2000 (5).

O acúmulo de proteína beta-amiloide e a hiper fosforilação da proteína Tau são considerados os causadores da atrofia cerebral, da perda neuronal e da desintegração sináptica resultantes na DA (6). Em contrapartida, o próprio Alois Alzheimer concluiu que essa não seria de fato a causa concreta, mas sim um fenômeno em comum nos indivíduos acometidos pela doença. Atualmente, uma grande quantidade de recursos financeiros da indústria farmacêutica tem sido empregados para a redução dessas proteínas como uma estratégia de tratamento (6).

Neste cenário, o uso terapêutico de compostos à base de cannabis na área neurológica tem ganhando espaço, devido à vasta quantidade de receptores CB1 e CB2 existentes no córtex frontal, que é atrelado a funções cognitivas muito importantes como a resolução de problemas, a tomada de decisão e a atenção (7). Em 2014, o Conselho Regional de Medicina no Estado de São Paulo autorizou a prescrição de remédios à base de canabidiol, mediante laudos e um termo de responsabilidade para a administração do composto (7).

O canabidiol (CBD) destaca-se por atuar inibindo a ação da acetilcolinesterase, reduzindo a hiper fosforilação da proteína Tau e diminuindo o acúmulo da proteína beta-amiloide (8). Além disso, também possui propriedades anti-inflamatórias, ansiolíticas e anticonvulsivantes, agregando ainda mais em sua utilização (9).

Portanto, este trabalho busca avaliar a eficácia do canabidiol para o tratamento da DA e reforçar a importância de novas pesquisas para elucidar as aplicações e doses que poderiam potencializar o uso benéfico deste fitocanabinoide.

2 METODOLOGIA

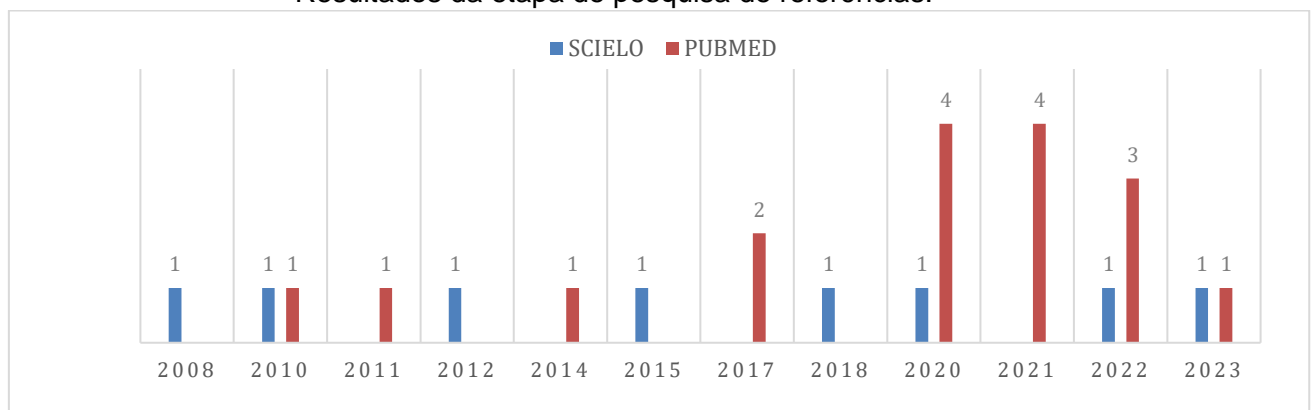
Trata-se de uma revisão de literatura integrativa na qual a etapa de pesquisa ocorreu entre os meses de janeiro e março de 2023 através das plataformas Pubmed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) e Scielo (scielo.org). Como comando de busca foram utilizadas as palavras-chave “cannabis, canabidiol, doença de Alzheimer, demência, neurologia, doenças neurológicas, acetilcolina e tratamento”. Além dos artigos selecionados pelos critérios de inclusão foram aplicadas também, de forma manual, uma busca aproveitando as referências dos artigos identificados. Como complementação de informações, aproveitou-se dados epidemiológicos publicados no site oficial da Organização Mundial da Saúde (who.int).

Foram englobados todos os artigos escritos em língua inglesa e portuguesa relacionados ao tema proposto e publicados entre os anos de 2008 e 2023. Para a seleção dos artigos utilizados na construção dessa revisão, priorizou-se os que mais combinavam as palavras chaves em seus resultados e estavam englobados na área neurológica e farmacológica. Como critério de exclusão descartou-se os artigos que traziam o CBD como opção de tratamento para outras doenças ou que não utilizavam do composto de forma isolada.

3 RESULTADOS

As buscas nas plataformas resultaram em 25 artigos que foram selecionados após a aplicação dos critérios do trabalho após os critérios de inclusão e exclusão, conforme ilustrado na tabela 1.

Resultados da etapa de pesquisa de referências.



Fonte: Próprio autor.

Dos artigos escolhidos, 21 foram escritos em inglês e 4 em português. Dentro do estudo também foram utilizados dados de importância epidemiológica retirados do site da Organização Mundial da Saúde (OMS).

4 DISCUSSÃO

Estudos apontam que a doença de Alzheimer (DA) é a patologia mais comum dentre as demências e é caracterizada pela perda das habilidades cognitivas antes do processo comum do envelhecimento. A DA pode ser classificada em familiar ou esporádica, sendo que a segunda forma tem prevalência em 95% nos casos confirmados (10).

Acredita-se que a DA está associada ao acúmulo de placas da proteína beta-amiloide ($A\beta$) no cérebro e a formação de emaranhados de proteína Tau. (11). Essas placas são resultado de clivagens aberrantes provocadas pela proteína precursora amiloide (APP) e são identificadas como corpos estranhos no tecido cerebral provocando uma intensa resposta inflamatória que leva à morte neural (1). Em culturas de neurônios inoculadas com $A\beta$ e expostas ao CBD, houve um aumento nos níveis de sobrevivência neuronal quando comparadas a culturas que não foram submetidas ao tratamento com CBD (12).

Os emaranhados de proteína Tau são resultados de uma hiper fosforilação ativada pelo excesso de $A\beta$ mediados por uma quinase chamada CDK5, que é responsável por regular a fosforilação dessa proteína. A função da Tau é promover a estabilidade do citoesqueleto através da afinidade entre Tau e os microtúbulos celulares. Sendo assim, a hiper fosforilação gera emaranhados que ficam depositados no tecido neurológico e interferem na transmissão sináptica, por consequência os neurônios ficam disfuncionais e se degeneram (1).

A agregação de Tau pode ser induzida de maneira proposital através do uso de heparina. Na presença de canabidiol, o mesmo conseguiu transformar a estrutura de Tau que é de um espiral aleatório para uma estrutura rígida, diminuindo sua capacidade de agregação. (13).

O Sistema Endocanabinóide (ECS), por sua vez, tem associação importante com funções cognitivas, como a memória e a plasticidade sináptica. É formado por anandamida (AEA), 2-araquidonilglicerol (2-AG), e seus degradadores respectivamente FAAH e MAGL e os receptores cannabinoides CB1 e CB2 (14). Nesse sentido, considera-se que a modulação do ECS seja uma estratégia terapêutica

para o tratamento da DA através da utilização dos canabinóides exógenos, ou fitocanabinóides, que podem ser extraídos da planta *Cannabis sativa* (15).

Os primeiros usos da *Cannabis sativa* farmacologicamente foram descritos na Ásia Central há quase 5.000 anos. Recentemente este uso tornou-se foco de várias pesquisas a fim de elucidar seu poder terapêutico em várias doenças, dentre elas a DA. Seus compostos de maior destaque são o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) e canabidiol (CBD) (12), sendo que o canabidiol constitui cerca de 40% da *C. sativa* (13).

Devido aos efeitos psicoativos relacionados aos canabinóides serem expressados no receptor CB1, considera-se que o CB2 seja o ponto a ser modulado farmacologicamente. Em receptores CB2 o canabidiol atua como antagonista e pode inibir a atividade da FAAH (enzima degradadora de anandamida), aumentando as concentrações de 2-AG e AEA diminuindo a transmissão glutamatérgica exacerbada presente na doença de Alzheimer uma vez que o glutamato em excesso, é neuro tóxico (10,16).

Os sítios exatos de ação do CBD ainda precisam ser melhor estudados, mas há evidências de que o canabidiol também apresenta função neuro protetora e anti-inflamatória por meio da ativação do PPAR γ (receptor γ ativado por proliferador de peroxissoma). O PPAR γ tem ligação com a homeostase de glicose, lipídeos, resposta inflamatória e observou-se o aumento dos níveis destes receptores em algumas condições patológicas como na DA (12). Em roedores pré-inoculados com a proteína beta amiloide e tratados por 15 dias com canabidiol (10mg/kg), observou-se que a interação do CBD com o PPAR γ resultou na diminuição da gliose reativa, e consequentemente na diminuição da degeneração neuronal e aumento dos níveis de neurogênese hipocampal (17)

Em camundongos alimentados durante 6 meses com um composto rico em THC (tetrahydrocannabinol) e CBD e depois introduzidos ao labirinto de aquático de Morris, percebeu-se que nos receptores CB1 não houve déficit no aprendizado dos indivíduos e houve uma elevação na neurogênese, maturação e sobrevivência de neurônios (18). O uso combinado do CBD com o THC também combateu os efeitos psicoativos do THC, além dos benefícios serem potencializados em relação ao uso dos desses fitocanabinóides de forma separada (19).

Em estado neuro inflamatório foi relatado um aumento da sensibilização e densidade dos receptores transitórios vanilóide tipo 1 (TRPV1). Observou-se que em decorrência do canabidiol esses receptores são dessensibilizados e conseqüentemente há uma ação anti-inflamatória. A dose de 20mg/kg foi capaz de prevenir os déficits cognitivos provenientes da deposição de beta-amiloide em roedores e após três semanas, o CBD diminuiu significativamente a expressão genética de genes codificantes da IL-6 - citocina pró-inflamatória (20).

O quadro de déficit cognitivo da DA também pode estar ligado à falta de acetilcolina, um importante neurotransmissor presente no sistema nervoso central, periférico e nos músculos (21). Nessa situação, o canabidiol age de forma semelhante a galantamina, inibindo a ação da acetilcolinesterase e conseqüentemente aumentando a disponibilidade de acetilcolina (22). Em contrapartida, o CBD também pode interagir com o receptor da serotonina tendo ação semelhante à de um inibidor de recaptação, resultando, em efeitos analgésicos e ansiolíticos e antidepressivos (23, 24).

Neste cenário observou-se que o CBD reduziu a neuro inflamação e neuro oxidação portanto, apresentou papel neuro protetor (8), desta forma auxiliando no controle da sintomatologia ou até mesmo interrompendo da progressão da doença (10), sendo uma opção de baixo custo, natural e de poucos efeitos colaterais (7,14).

Constatou-se que ainda são poucos os estudos que abordam o efeito do canabidiol na população idosa que é de fato a mais acometida pela DA (7), pois a idade e dosagem tem ligação direta com os efeitos do composto (15). Portanto, faz-se necessário mais estudos com foco nos benefícios do uso deste canabinóide para que a aplicabilidade seja melhor difundida sem a manifestação de efeitos contrários (25, 26).

5 CONCLUSÃO

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa que provoca déficits cognitivos, acomete principalmente indivíduos de idade avançada e seu principal sintoma é o esquecimento. Atualmente busca-se alternativas para o tratamento que possam também impedir a progressão da doença.

Entre os compostos da *Cannabis sativa*, o canabidiol é o de maior destaque por não possuir propriedades psicoativas. O CBD atua diminuindo a agregação da proteína tau e no acúmulo da proteína beta-amiloide, que são apontados como os

maiores marcadores dos declínios cognitivos na DA. O composto pode atuar modulando o sistema endocanabinóide e apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes resultando em um efeito neuro protetor. Além disso, os níveis de acetilcolina são aumentados com o CBD, potencializando a resposta cognitiva de memória e aprendizagem.

Por fim, é válido ressaltar que ainda são poucos os estudos que podem servir de apoio para a aplicabilidade real do composto no tratamento da doença.

6 REFERÊNCIAS

- (1) KHAN, S.; BARVE, H. K.; KUMAR, M. S. Avanços recentes na patogênese, diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. **Curr Neuropharmacol**. 2020.
- (2) CORAAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. Aspectos atuais do sistema endocanabinóide e fitocanabinóides direcionados de THC e CBD como terapias potenciais para as doenças de Parkinson e Alzheimer: uma revisão. **Mol Neurobiol**. 2020.
- (3) ANDRADE, S. K. D. R. S.; MELO, M. C. S.; FILHO, B. F. L.; PORTO, H. G.; PEIXOTO, V. G. M. N. P.; GAZZOLA, J. M. Prejuízo da capacidade funcional de idosos com a doença de Alzheimer. **Dement Neuropsychol**. 2020.
- (4) ROBINSON, M.; LEE, B. Y.; HANE, F. T. Progressos recentes na pesquisa da doença de Alzheimer: parte 2 - genética e epidemiologia. **J Alzheimers Dis**. 2017.
- (5) World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
Acesso em: 24 de fevereiro de 2023.
- (6) LEI, P.; AYTON, S.; BUSH, I. A.; Os elementos essenciais da doença de Alzheimer **J Biol Chem**. 2020
- (7) BRUCKI, S. M. D.; FROTA, N. A.; SCHESTATSKY, P.; SOUZA, A. H.; CARVALHO, A. N.; MANREZA, M. L. G.; MENDES, M. F.; COMINI-FROTA, E.; TUMAS, C. V. V.; FERRAZ, B. H.; BARBOSA, E.; JURNO, M. E. Canabinoides e seu uso em neurologia – Academia Brasileira de Neurologia. **Academia Brasileira de Neurologia**. 2015.
- (8) OZAROWSKI, M.; KARPINSKI, T. M.; ZIELINSKA, A.; SOUTO, E. B.; WIELGUS, K. Canabidiol em Doenças Neurológicas e Neoplásicas: Últimos Desenvolvimentos no Mecanismo de Ação Molecular. **Int J Mol Sci**. 2021
- (9) BAHIJ, A.; BREWARD, N.; DUFF, W.; ABSHER, N.; PATTEN, B. S.; ALCORN, J.; MOUSSEAU, D. D. Canabinóides no manejo de sintomas comportamentais, psicológicos e motores de distúrbios neurocognitivos: uma revisão sistemática de estudos mistos. **J Cannabis Res**. 2022.

- (10) XIONG, Y. LIM, S. C. Compreendendo os efeitos modulatórios do canabidiol na doença de Alzheimer. **Brain Sciens.** 2021
- (11) SCHILLING, L.P.; BALTHAZAR, M. L. F.; ORESTES, M. R.; FORLENZA, V.; SILAGI, M. L.; SMID, J.; BARBOSA, B. J. A. P.; FROTA, N. A. F.; SOUZA, L. C. S.; VALE, F. A. C.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; CHAVES, M. L. F.; BRUCKI, S. M. D.; DAMASCENO, B. P.; NITRINI, R. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dement. Neuropsychol.** 2022.
- (12) ASO, E.; FERRER, I. Canabinóides para o tratamento da doença de Alzheimer: caminhando para a clínica. **Front Farmacol.** 2014.
- (13) ALALI, S.; RIAZI, G.; ASHRAFI-KOOSHK, M. R.; MEKNATKHAH, S.; AHMADIAN, S.; ARDAKANI, M. H.; HOSSEINKHANI, B. Canabidiol inibe a agregação de Tau in vitro. **Cells.** 2021.
- (14) WATT, G.; KARL, T. Evidência in vivo das propriedades terapêuticas do canabidiol (CBD) para a doença de Alzheimer. **Front Farmacol.** 2017.
- (15) ABATE, G.; UBERTI, D.; TAMBARO, S. Potencial e Limites dos Canabinóides na Terapia da Doença de Alzheimer. **Biology (Basel).** 2021
- (16) ZUARDI, A. W. Canabidiol: de um canabinóide inativo a uma droga com amplo espectro de ação. **Department of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brazil.** 2008.
- (17) ESPOSITO, G.; SCUDERI, C.; VALENZA, M.; TOGNA, G. I.; LATINA, V.; FILIPPIS, D.; CIPRIANO, M. T.; CARRATU, M. T.; STEARDO, L. O canabidiol reduz a neuroinflamação induzida por A β e promove a neurogênese do hipocampo através do envolvimento do PPAR γ . **PLoS One.** 2011.
- (18) WOLF, S. A.; BICK-SANDER, A.; FABEL, K.; LEAL-GALICIA, P.; TAUBER, S.; RAMIREZ-RODRIGUEZ, G.; MULLER, A.; MELNIK, A.; WALTINGER, T. P.; ULLRICH, O.; KEMPERMANN, G. O receptor canabinóide CB1 medeia a linha de base e a sobrevivência induzida por atividade de novos neurônios na neurogênese do hipocampo adulto. **Cell Commun Signal.** 2010
- (19) VIANA, M. B.; AQUINO, P. E. A.; ESTADELLA, D.; RIBEIRO, D. A.; VIANA, G. S. B. Cannabis sativa e Canabidiol: uma estratégia terapêutica para o tratamento de doenças neurodegenerativas. **Med Cannabis Canabinóides.** 2022.
- (20) SILVESTRO, S.; SCHEPICI, G.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. Alvos Moleculares de Canabidiol em Modelos Experimentais de Doenças Neurológicas. **Molecules.** 2020.

(21) MOTA, W. M.; BARROS, M.L.; CUNHA, P. E. L.; SANTANA, M. V. A.; C. S. STEVAM, LEOPOLGO, P. T. G.; FERNANDES, R. P. M. Avaliação da inibição da acetilcolinesterase por extratos de plantas medicinais. **Rev. bras. plantas med.** 2012.

(22) PATIL, N.; CHANDEL, V.; RANA, A.; JAIN, M.; KAUSHIK, P. Investigação de fitoquímicos da Cannabis sativa como agentes anti-Alzheimer: um estudo in sílico. **Plants (Basel).** 2023.

(23) GREGORIO, D.; MCLAUGHLIN, R. J.; POSA, L.; OCHOA-SANCHEZ, R. ENNS, J.; LOPEZ-CANUL, M.; ABOUD, M.; MAIONE, S.; COMAI, S.; GOBBI, G. O canabidiol modula a transmissão serotoninérgica e reverte a alodinia e o comportamento semelhante à ansiedade em um modelo de dor neuropática. **Pain.** 2019.

(24) CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, E.C. Jaime E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Braz. J. Psychiatry.** 2010

(25) OBERBARNSCHEIDT, T.; MILLER, N. S. O impacto do canabidiol nas condições médicas e psiquiátricas. **J Clin Med Res.** 2020.

(26) MARINHO, A. M. N.; NETO, R. W. G. S. Efeitos anti-inflamatórios dos canabinóides. **BrJP.** 2023