

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANDREA JANAYSE DA SILVA

**O USO MEDICINAL DE COMPOSTOS DE *Cannabis sp.* NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Juazeiro do Norte – CE

2021

ANDREA JANAYSE DA SILVA

**O USO MEDICINAL DE COMPOSTOS DE *Cannabis sp.* NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.
Orientador: Esp. Wenderson Pinheiro de Lima.

Juazeiro do Norte- CE

2021

ANDREA JANAYSE DA SILVA

**O USO MEDICINAL DE COMPOSTOS DE *Cannabis sp.* NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.
Orientador: Esp. Wenderson Pinheiro de Lima.

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof(a): Esp. Wenderson Pinheiro de Lima

Orientador

Prof(a): Ma. Ana Luíza de Aguiar Rocha Martin

Examinador 1

Prof(a): Esp. Maria Dayane Alves de Aquino

Examinador 2

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a oportunidade de entrar na faculdade e chegar até aqui, mesmo com tantos obstáculos e dificuldades que me fizeram pensar em desistir e desacreditar que eu iria conseguir.

Quero agradecer aos meus pais por enfrentarem esta batalha comigo, sem vocês nada seria possível, agradeço aos meus irmãos que diretamente ou indiretamente me ajudaram nessa caminhada e agradeço especialmente a minha tia Joana D'arc (In memoriam), que com certeza está muito feliz por essa minha conquista na qual ela contribuiu bastante e que em vida sempre me incentivou e ajudou na minha criação e educação.

Agradeço ao meu orientador Wenderson Lima pela paciência e ensinamentos, e agradeço também a todos os professores que fizeram parte da minha graduação e que contribuíram para a minha evolução como aluna, pessoa e profissional.

O USO MEDICINAL DE COMPOSTOS DE *Cannabis sp.* NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Andrea Janayse da Silva¹; Wenderson Pinheiro de Lima²

RESUMO

Este estudo teve como objetivo descrever o uso farmacológico dos compostos de *Cannabis sp.* no tratamento da Doença de Alzheimer. Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura realizada no primeiro semestre de 2021 na qual a coleta de informações foi realizada através das bases de dados Pubmed, *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e pelo site de busca Google Acadêmico. Diversos estudos apontam potencial terapêutico dos canabinoides em patologias neurodegenerativas, inclusive na Doença de Alzheimer. O CBD (canabidiol) e o Δ^9 THC (delta-9-tetrahidrocanabinol) são os compostos de *Cannabis sp.* mais estudados, eles atuam no organismo através do sistema endocanabinoide com ação nos receptores CB1 e CB2. O CBD possui efeito neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório nas doenças neurodegenerativa e na Doença de Alzheimer é capaz de diminuir a hiperfosforilação da proteína tau e o emaranhado da proteína beta amiloide e o THC é capaz de reduzir a inflamação associada a doença. Desta forma, os compostos apresentam um potencial terapêutico no qual é capaz de promover neuroproteção, melhorar a sintomatologia do paciente e reduzir a progressão da doença.

Palavras-chave: Canabidiol. Doença neurodegenerativa. Tetrahidrocanabinol.

ABSTRACT

THE MEDICINAL USE OF COMPOUNDS OF *Cannabis sp.* IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

This study aimed to describe the pharmacological use of compounds of *Cannabis sp.* in the treatment of Alzheimer's Disease. This was a systematic review in which information was collected using Pubmed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Virtual Health Library (VHL) databases and the Google Academic search site. Several studies point to the therapeutic potential of cannabinoids in neurodegenerative pathologies, including Alzheimer's Disease. CBD (cannabidiol) and Δ^9 THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) are the most studied *Cannabis sp.* compounds, they act in the body through the endocannabinoid system acting on CB1 and CB2 receptors. CBD has a neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory effect in neurodegenerative diseases and in Alzheimer's Disease, it is able to decrease the hyperphosphorylation of tau protein and the entanglement of beta amyloid protein, and THC is able to reduce the inflammation associated with the disease. Thus, the compounds have a therapeutic potential in which they are able to promote neuroprotection, improve patient symptoms and reduce disease progression.

Keywords: Cannabidiol. Neurodegenerative disease. Tetrahydrocannabinol.

¹Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio – UNILEÃO: andreajanayse@gmail.com

²Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio – UNILEÃO: wenderson@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população aumenta cada vez mais com o passar dos anos, ocasionando uma maior prevalência de doenças neurodegenerativas crônicas como a Doença de Alzheimer (DA) (SILVA; SILVA, 2014). A DA corresponde de 60% a 70% dos casos de demência no mundo (WHO, 2017), sendo responsável por distúrbios progressivos da memória, das funções cognitivas que afeta as atividades diárias e apresenta uma variabilidade de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais (SILVA et al., 2020).

Esta doença se caracteriza pelo acúmulo de proteína beta amiloide e emaranhados neurofibrilares no cérebro, a partir disso, a funcionalidade dos neurônios é prejudicada, podendo ocorrer morte neuronal e a diminuição das sinapses que ocorrem nas áreas do cérebro afetadas por essa patologia (ENGEL, 2013).

Com o avanço da doença o processo neurodegenerativo se manifesta nas áreas do cérebro que são responsáveis por processos cognitivos e ocasiona demência. Antes do início da demência, possivelmente há deposição de peptídeos β -amiloides e com a evolução desse processo aparecem as reações inflamatórias e oxidativas e a formação dos emaranhados neurofibrilares (MESA; BELLO, 2015).

Existem estratégias farmacológicas, não farmacológicas e intervenções psicossociais que são empregadas no tratamento da DA. No tratamento farmacológico, diversas substâncias psicoativas são propostas para a melhoria da cognição, do comportamento e atividades funcionais do paciente. No entanto, as ações dos medicamentos se limitam apenas a retardar a evolução natural da doença, isso permite apenas uma breve melhora no estado funcional do paciente (POIRIER; GAUTHIER, 2016).

Com a complexidade do tratamento e da progressão da Doença de Alzheimer, a comunidade científica busca alternativas viáveis e confiáveis principalmente para o cuidado paliativo das pessoas acometidas por esta doença e dentre essas alternativas, o uso medicinal de *Cannabis* tem se tornado cada vez mais relevante, pois, essa alternativa terapêutica para pessoas portadoras de DA, tem mostrado ao longo dos anos várias evidências científicas importantes, motivo pelo qual é fundamental que tais resultados sejam agrupados, revisados e discutidos.

Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura. O estudo foi realizado no primeiro semestre de 2021. A coleta de informações foi realizada através das bases de dados Pubmed, *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e pelo site de

busca Google Acadêmico, e se deu pelo uso das palavras-chave “Alzheimer” e “Cannabis”, que teve como objetivo selecionar publicações que abordassem o uso de *Cannabis sp.* no tratamento farmacológico da DA.

Foram incluídos no estudo artigos publicados entre os anos de 2011 a 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os artigos continham as palavras “Alzheimer” e/ou “Cannabis” no título, resumo ou assunto. Foram excluídos artigos duplicados, bem como aqueles que se caracterizaram por outras Revisões de Literatura. Além disso, foram excluídos os artigos que, mediante leitura do título e do resumo, não abordaram o uso de *Cannabis sp.* no tratamento farmacológico da DA.

A figura 1, a seguir, apresenta o diagrama de seleção dos artigos que compuseram o presente estudo, segundo a recomendação PRISMA (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015).

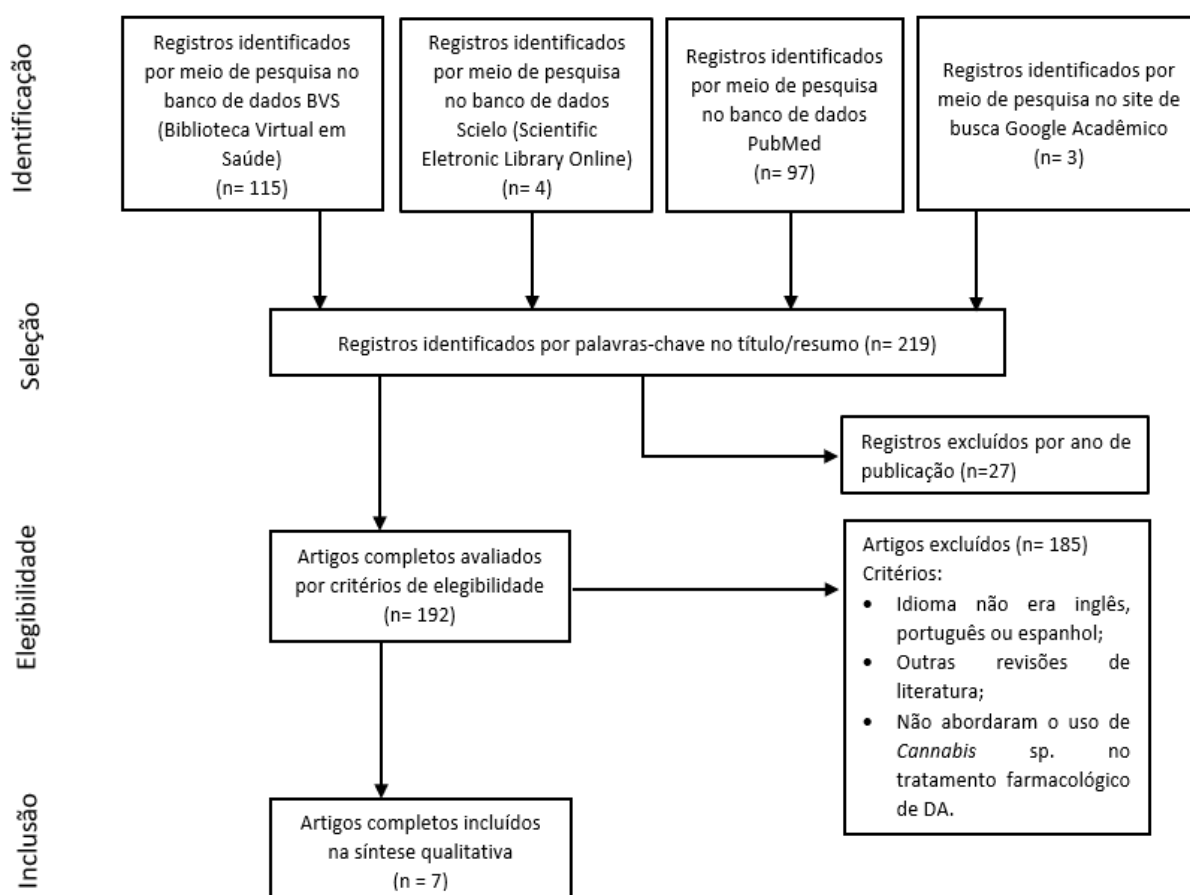


Figura 1: Diagrama de identificação, triagem e seleção de artigos.

Assim, o objetivo do presente estudo foi discutir, à luz da literatura científica, os usos farmacológicos de *Cannabis* no tratamento de DA.

2 DESENVOLVIMENTO

O quadro 1, a seguir, apresenta as informações obtidas dos artigos que foram selecionados para compor o presente estudo.

Quadro 1: Informações dos artigos selecionados para compor o presente estudo. Usos farmacológicos de *Cannabis* na DA.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Conclusão
SHELEF et al.	2015	Estudo prospectivo	Adicionar óleo de <i>Cannabis</i> medicinal à farmacoterapia de pacientes com DA é seguro e uma opção de tratamento promissora.
ASO et al.	2016	Estudo duplo cego clínico em animais	A contribuição dos receptores CB2 às propriedades terapêuticas dos produtos à base de <i>Cannabis</i> é menor pois nos animais estudados não acelera o desenvolvimento de memória, não modifica a hiperfosforilação tau e não atenua o efeito positivo na cognição induzido pelo tratamento baseado em <i>Cannabis</i> , embora os receptores CB2 participem da progressão da patologia da DA em modelo animal.
BEALE et al.	2018	Estudo clínico	O canabidiol (CBD) pode ser terapêutico para uma variedade de distúrbios clínicos caracterizados por danos no hipocampo, pois sugerem um efeito restaurador nessa área específica em patologias como esquizofrenia, doença de Alzheimer e transtorno depressivo maior.
HUGHES; HERRON	2018	Ensaio clínico em camundongos	O principal componente de <i>Cannabis sativa</i> que carece de psicoatividade, o canabidiol, pode ter potencial terapêutico para o tratamento da DA pois possui efeito neuroprotetor e reduz os efeitos histológicos provocados pelos emaranhados beta amiloides.
SCHUBERT et al.	2019	Estudo <i>in vitro</i>	Os compostos de <i>Cannabis</i> são capazes de estimular a remoção de proteína beta amiloide dentro dos neurônios e proteger as células nervosas de danos neurotóxicos associados ao envelhecimento. Esses compostos são funcionais mesmo na ausência dos receptores CB1 e CB2.
RAJA et al.	2020	Estudo <i>in vitro</i>	Os extratos de <i>Cannabis</i> e os fitocanabinoides possuem um potencial

			terapêutico promissor como antioxidantes, que visa a terapia do estresse oxidativo.
CHROBAK et al.	2021	Estudo <i>in silico</i>	O CBD em meio aquoso consegue diminuir os agregados beta amiloides e consequentemente inibir a citotoxicidade causada pela proteína beta amiloide.

Com base nas informações apresentadas, é possível perceber que os compostos canabinóides mostram uma ação bastante importante em doenças neurodegenerativas como na doença de Alzheimer. Nos estudos com animais, esses compostos expressaram efeitos neuroprotetores nos quais diminuíram a toxicidade e lesão neural ocasionadas pela doença (RIBEIRO, 2014).

O sistema endocanabinóide no qual é imunomodulador e neuromodulador é composto pelos receptores chamados de CB1 que estão em mais abundância e se predominam no sistema nervoso central e CB2 que estão mais presentes no sistema imunológico e também nas células da micróglia (FONSECA et al., 2013).

A administração de Δ^9 -THC + CBD, contendo principalmente Δ^9 -THC com uma ação mista em receptores CB1 e CB2 e CBD com atividade em outros receptores em uma dose terapêutica parece ser eficaz em algumas alterações provocadas pela DA pois, a combinação destes dois compostos de *cannabis* reduz o prejuízo a memória e ao aprendizado (ASO et al., 2016a).

O CBD é o composto mais estudado no contexto da DA, ele é neuroprotetor e em estudos *in vivo* com roedores demonstrou redução à inflamação associadas a doença. Tanto o CBD associado ao THC quanto o THC sozinho possuem eficácia terapêutica. Os resultados apresentados nos estudos sugerem que esses canabinóides possuem um potencial significativo para o tratamento da DA (SHUBERT et al., 2019).

As propriedades do CBD foram estudadas por vários pesquisadores e os resultados demonstraram que este composto possui efeito protetor em doenças neurodegenerativas, além de possuir também efeitos antiinflamatórios e antioxidante. Em os dos estudos realizados em ratos o CBD previniu a hiperfosforilação e a neurotoxicidade ocasionadas pela proteína tau e ocasionou um processo de neurogênese na região do hipocampo e de forma semelhante o Δ^9 THC diminuiu a agitação e atividade motora involuntária de pacientes com DA (ASO et al., 2015; ASO et al., 2016b; ELSSEN et al. 2015; FILHO et al., 2019).

Em um estudo experimental que utilizou ratos transgênicos para a doença de alzheimer, foi possível observar nos resultados que a associação de Δ^9 -THC e CBD demonstrou melhores efeitos na redução a resposta inflamatória e na modificação da

composição da proteína beta-amiloide do que essas substâncias isoladamente (ASO et al., 2016a).

3 CONCLUSÃO

Conclui-se que os compostos canabinóides, principalmente o Δ^9 THC e o CBD contribuem no tratamento de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer. Esses canabinóides atuam sobre os receptores endocanabinóides CB1 e CB2, porém também demonstram evidências de suas ações mesmo na ausência destes receptores.

Estes compostos de *cannabis* atuam na DA removendo a deposição da proteína beta amiloide e diminuindo a hiperfosforilação da proteína tau que são uma das principais causas desta patologia. O CBD é neuroprotetor e atua principalmente diminuindo a neuroinflamação e toxicidade causada nas células neuronais e apesar do THC ser a substância psicoativa, ele atua também de forma positiva inibindo a acetilcolinesterase e reduzindo o processo de neuroinflamação.

Desta forma, os compostos apresentam um grande potencial terapêutico que melhora os sintomas, reduz o processo de neurodegeneração e a progressão da doença.

REFERÊNCIAS

- ASO, E. et al. Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in A β PP/PS1 mice. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 43, n. 3, p. 977-91, 2015.
- ASO, E et al. Cannabinoid receptor 2 participates in amyloid- β processing in a mouse model of Alzheimer's disease but plays a minor role in the therapeutic properties of a cannabis-based medicine. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 51, n. 2, p. 489-500, 2016a.
- ASO, E et al. Delineating the efficacy of a cannabis-based medicine at advanced stages of dementia in a murine model. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 54, n. 3, p. 903-912, 2016b.
- BEALE, C. et al. Prolonged cannabidiol treatment effects on hippocampal subfield volumes in current cannabis users. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 3, n. 1, p. 94-107, 2018.
- CHROBAK, W. et al. Component of Cannabis, Cannabidiol, as a Possible Drug against the Cytotoxicity of A β (31–35) and A β (25–35) Peptides: An Investigation by Molecular Dynamics and Well-Tempered Metadynamics Simulations. **ACS chemical neuroscience**, v. 12, n. 4, p. 660-674, 2021.
- ENGEL, C. **Doença de Alzheimer e cuidados familiar**. 2013. N. pg. 55-56. Dissertação de Mestrado – Departamento de Sociologia da Universidade de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
- ELSEN, G. et al. Tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: a crossover randomized controlled trial. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 23, n. 12, p. 1214-1224, 2015.
- FILHO, C. 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.
- GALVÃO, T.; PANSANI, T.; HARRAD, D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n.2, p. 335-342, 2015.
- HUGHES, B.; HERRON, C. Cannabidiol reverses deficits in hippocampal LTP in a model of Alzheimer's disease. **Neurochemical Research**, v. 44, n. 3, p. 703-713, 2019.
- MESA, C.; BELLO, L. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. **Revista de la Facultad de Medicina**, v. 63, n. 3, p. 501-510, 2015.
- POIRIER, J.; GAUTHIER, S. **Doença de Alzheimer: O guia Completo - 1ª Ed.** São Paulo: MG Editores, 2016.
- RAJA, A. et al. Attenuation of Oxidative Stress by Cannabinoids and Cannabis Extracts in Differentiated Neuronal Cells. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 11, p. 328, 2020.

RIBEIRO J. A **Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. N. pg. 28-32. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

SILVA, C.; SILVA, E. A demência de Alzheimer e suas terapêuticas não farmacológicas: um estudo sobre as estratégias e intervenções em reabilitação neuropsicológica. **Caderno discente**, v. 1, n. 1, 2014.

SILVA, M. et al. Enfermagem: um estudo da fisiopatologia do Alzheimer e os seus tratamentos alternativos com células-tronco e cannabis. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e39891110094-e39891110094, 2020.

SHELEF, A. et al. Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptoms of dementia: an-open label, add-on, pilot study. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 51, n. 1, p. 15-19, 2016.

SCHUBERT, D. et al. Efficacy of cannabinoids in a pre-clinical drug-screening platform for Alzheimer's disease. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 11, p. 7719-7730, 2019.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Seventieth world health assembly. **Seventieth World Health Assembly Agenda item**, v. 16, 2017.