



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA

HUGO GABRIEL CARVALHO SOUZA

**USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL PARA TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

ALTAMIRA-PA, 2024

HUGO GABRIEL CARVALHO SOUZA

**USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL PARA TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Medicina da
UFPA, Campus de Altamira, como requisito
parcial para a obtenção de grau de
Bacharelado em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Loureiro
Maués

ALTAMIRA-PA, 2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S719u Souza, Hugo Gabriel Carvalho.
USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL PARA
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER / Hugo Gabriel
Carvalho Souza, . — 2024.
21 f.

Orientador(a): Prof. Dr. Luís Antônio Loureiro Maués
Trabalho de Conclusão (Graduação) - Universidade Federal do
Pará, Campus Universitário de Altamira, Faculdade de Medicina,
Altamira, 2024.

1. Alzheimer. 2. Beta-amiloide. 3. Proteína tau. 4.
Canabidiol. I. Título.

CDD 616.831

HUGO GABRIEL CARVALHO SOUZA

**USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL PARA TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

**Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Medicina da
UFPA, Campus de Altamira, como requisito parcial para obtenção de grau
de Bacharelado em Medicina**

APROVADO EM: ____/____/____

CONCEITO: _____

BANCA EXAMINADORA

Orientador

(Nome / Instituição)

(Nome / Instituição)

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais frequente no mundo, estima-se que no Brasil há 1,2 milhões e no mundo 35,6 milhões de pessoas com a doença. Ela ocorre por acúmulo do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) com consequente formação de placas amiloides no cérebro e agregação de proteína tau, que forma emaranhado neurofibrilares intracelulares, sobretudo no lobo temporal medial e estruturas neocorticais. Este estudo tem como intuito descrever os possíveis mecanismos de ação do canabidiol (CBD), que exercem efeito na cascata patoetiológica da Doença de Alzheimer, podendo conceber um certo controle sobre esta patologia, sendo um possível fármaco alternativo a ser usado em pacientes com DA, sobretudo àqueles refratários ao tratamento convencional. Este trabalho foi realizado no modelo de revisão narrativa da literatura e a busca do acervo bibliográfico foi feita nas bases de dados Pubmed, MEDLINE e LILACS, com auxílio do *Software EndNote*. Extraiu-se das bases supracitadas os artigos mais pertinentes para satisfação dos objetivos deste trabalho com posterior análise crítica dos mesmos. Diversas literaturas mostraram resultados promissores quanto a eficácia do canabidiol como alternativa ao tratamento do Alzheimer, em suma, o CBD apresenta vários mecanismos de ação capazes de atenuar a cascata fisiopatológica da DA, por múltiplas vias, com suposta diminuição do estresse oxidativo, neuroinflamação, neurodegeneração, gliose reativa, ademais também há indícios de reduzir a produção e agregação do $A\beta$ e a produção de emaranhados fibrilares intracelulares, características principais da fisiopatologia do Alzheimer. Somado a isso, diversos ensaios clínicos realizados em países onde há regulamentação do uso e cultivo medicinal da *cannabis* revelaram melhorias consideráveis no prognóstico dos pacientes submetidos a tratamento com CBD, nesse sentido é importante que este e outros estudos no assunto ganhe maior visibilidade na comunidade médica e na sociedade civil brasileira, visando aumentar a quantidade de profissionais dispostos a lançar mão do tratamento alternativo com CBD, além de retirar o estigma enraizado na grande maioria da população acerca da maconha medicinal.

Palavras Chaves: Alzheimer, β -amiloide, proteína tau, canabidiol

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia in the world, it is estimated that in Brazil there are 1.2 million and 35.6 million people in the world with the disease. It occurs due to the accumulation of amyloid- β peptide ($A\beta$) with the consequent formation of amyloid plaques in the brain and aggregation of tau protein, which forms intracellular neurofibrillary tangles, especially in the medial temporal lobe and neocortical structures. This study aims to describe the possible mechanisms of action of cannabidiol (CBD), which exert an effect on the pathoetiological cascade of Alzheimer's disease, being able to provide a certain control over this pathology, being a possible alternative drug to be used in patients with AD, especially those refractory to conventional treatment. This work was carried out using the narrative literature review model and the search for the bibliographic collection was carried out in the Pubmed, MEDLINE and LILACS databases, with the help of EndNote Software. The most relevant articles were extracted from the aforementioned bases to satisfy the objectives of this work with subsequent critical analysis of them. Several literatures have shown promising results regarding the effectiveness of cannabidiol as an alternative to the treatment of Alzheimer's. In short, CBD has several mechanisms of action capable of attenuating the pathophysiological cascade of AD, through multiple pathways, with a supposed reduction in oxidative stress, neuroinflammation, neurodegeneration, reactive gliosis, in addition, it also acts by reducing the production and aggregation of $A\beta$ and the production of intracellular fibrillar tangles, main characteristics of the pathophysiology of Alzheimer's. In addition, several clinical trials carried out in countries where the medicinal use of cannabis is regulated have revealed considerable improvements in the prognosis of patients undergoing treatment with CBD. In this sense, it is important that this and other studies on the subject gain greater visibility in the medical community and in Brazilian civil society, aiming to increase the number of professionals willing to use alternative treatment with CBD, in addition to removing the stigma rooted in the vast majority of the population regarding medical marijuana.

Key Words: Alzheimer's, β -amyloid, tau protein, cannabidiol

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....06

2 OBJETIVOS.....08

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....08

3 METODOLOGIA.....09

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....09

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....15

REFERÊNCIAS.....17

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a demência mais frequente no mundo, é uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva, caracterizada por placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, resultado de acúmulo do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) e proteína tau no cérebro, sobretudo no lobo temporal medial e estruturas neocorticais (QUERFURTH e LAFERLA, 2010). De uma forma geral, demência é uma síndrome caracterizada por comprometimento cognitivo, alteração de comportamento e falha no autocuidado. Tem-se como fator de risco importante a idade elevada, comorbidades presentes no paciente (KNAPSKOG et al., 2021) e condições potencialmente modificáveis, como a baixa escolaridade, hipertensão, obesidade, deficiência auditiva, diabetes, redução da atividade física, tabagismo, isolamento social e depressão, esta última é um grande fator de risco à doença de Alzheimer (LIVINGSTON et al., 2020).

A DA tem sua incidência principalmente sobre os idosos, clinicamente é caracterizada por um desenvolvimento insidioso de sintomas relacionados à perda das funções corticais, e pode ser dividida em duas formas clínicas, a forma amnésica e a não amnésica (MCKHANN et al., 2011). A primeira é a forma mais comum, em que ocorre uma redução da memória para eventos recentes (memória episódica) além de problemas com a orientação do tempo e de forma gradual, após anos, aparece sintomas como redução da compreensão, julgamento, pensamento e dificuldades de linguagem. A segunda forma clínica da DA, menos comum, está relacionado ao comprometimento da linguagem, habilidades visuoespaciais e funções executivas (NITZSCHE et al., 2014).

Ao longo do tempo, praticamente todos os pacientes, das duas formas clínicas da DA, desenvolvem comprometimento cognitivo global, havendo vários sintomas comportamentais, psicológicos, além de grande comprometimento funcional do paciente, e grande parte deles desenvolve sintomas motores e disfunção autonômica. Estes pacientes tem uma expectativa de vida significativamente reduzida (STRAND et al., 2018).

No que se refere ao uso do canabidiol (CBD), um dos componentes não psicoativo da planta *Cannabis sativa*, utilizada como forma terapêutica principalmente na forma de óleo de CBD, tem-se evidências muito promissoras em diversos sintomas e patologias, pois atuam em diversos receptores como o CB1, CB2, GPR55, PPAR γ e TRPV (PENG et al., 2022), ao modular a atividade desses receptores exercem um papel importante na diminuição da dor

aguda e crônica (PORTER et al., 2021), distúrbios convulsivos (JOHANNESSEN et al., 2020), estimulação do apetite e melhora no quadro de espasticidade muscular. Ademais, a atividade biológica do CBD pode ter grande utilidade no tratamento de doenças do sistema nervoso central, pois possuem propriedades neuroprotetoras, antiepiléticas, ansiolíticas, antipsicóticas e diminuem o estresse oxidativo e a neuroinflamação, sendo promissor seu uso em doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (LEGARE et al., 2022).

No início do ano 2015 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mediante reunião pública da Diretoria Colegiada decidiu por unanimidade pela retirada do canabidiol da lista de substâncias proibidas no Brasil. Nesse sentido, o CBD passou a ser uma substância controlada e enquadrada na lista C1 da Portaria 344/98, o que permitiu sua importação para uso terapêutico, se prescrito por um médico. O intuito dessa medida era de ajudar a mobilizar esforços acerca da pesquisa dessa substância no país, além de permitir aos profissionais de saúde prescrever CBD para pacientes em que a avaliação médica apontar necessidade. Nesse primeiro momento, o uso do canabidiol ficou bem restrito devido os altos valores para importar o fármaco, atualmente, até novembro de 2022, a ANVISA já havia aprovado 23 produtos à base de cannabis de produção nacional, sendo possível barateamento da substância, com aumento do uso pelos pacientes com indicação. Vale ressaltar que o órgão governamental supracitado destaca que a prescrição de CBD deve ser feita por profissional médico e quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado (BRASIL, 2015, 2022).

No Brasil, há cerca de 1,2 milhões de casos de Doença de Alzheimer, a maior parte deles sem diagnóstico. No mundo, estima-se que existam 35,6 milhões de pacientes diagnosticados com esta patologia (BRASIL, 2023). Portanto, é um número bastante elevado, além disso o maior fator de risco para DA é a idade elevada, e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o número de pessoas com idade superior a 60 anos chegará a 2 bilhões até 2050, representando um quinto da população mundial. Conforme dados do Ministério da Saúde, em 2016 o Brasil tinha a quinta maior população idosa do mundo, projeções mostram que em 2030, o número de idosos ultrapassará o total de crianças entre 0 e 14 anos, devido ao considerável aumento na expectativa de vida (ASAP, 2023). Nesse sentido, poderá haver um grande aumento do número de casos de DA, sendo imprescindível a realização de pesquisas visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida destes pacientes.

Atualmente, o tratamento convencional da DA é baseado em duas classes medicamentosas, os inibidores da enzima colinesterase e antagonistas do receptor NMDA, que

atuam respectivamente sobre o aumento da concentração da acetilcolina e diminuição da neurotransmissão glutamatérgica, proporcionando certos benefícios sintomáticos dessa patologia. No entanto, tendo em vista que a fisiopatologia da DA é multifatorial, é improvável que uma droga em uma única via ou alvo atenuar sua complexa cascata patoetiológica, nesse sentido, uma terapia medicamentosa eficaz nessa doença deve ser multifuncional e direcionada a várias vias simultaneamente, propiciando melhores e mais abrangentes benefícios do que as terapêuticas atuais (SCHYF, 2016). Nesse cenário, tem-se ganhado bastante destaque o possível uso do CBD, por atuar em diversas vias da fisiopatologia da DA.

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão narrativa acerca do uso terapêutico do canabidiol no tratamento da Doença de Alzheimer.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Fazer busca bibliográfica de artigos pertinentes para construir a revisão narrativa.
- 2) Realizar uma análise crítica dos artigos escolhidos.
- 3) Descrever os possíveis mecanismos de ação do CBD nas vias fisiopatológicas da DA.
- 4) Comparar o potencial terapêutico do canabidiol com o tratamento convencional, mediante dados disponíveis na literatura.

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado no modelo de revisão narrativa da literatura, desenvolvido a partir da proposta de MOTA et al. (2018), o qual estabelece 5 passos: (1) seleção do tema; (2) busca na literatura; (3) seleção, leitura transversal e análise da literatura; (4) produção da revisão narrativa; (5) referências. Para atender esses passos, primeiro identificou-se o tema e elaborou-se a pergunta central da presente pesquisa: *é eficiente o uso de canabidiol (CBD) para tratamento da doença de Alzheimer, segundo a literatura nacional e internacional?*

A busca dos dados foi realizada de setembro à dezembro de 2023, e foram utilizadas as seguintes bases de dados: Pubmed, MEDLINE e LILACS. Para a busca do acervo bibliográfico foram utilizadas a combinação das palavras-chaves: canabidiol, Alzheimer, fisiopatologia. A partir desse conjunto de palavras-chaves, para se chegar aos artigos que integrariam esta revisão, estabeleceu-se os seguintes critérios de inclusão: ano de publicação (2004-2023) e língua (português, inglês e espanhol), sendo analisado as respectivas traduções dos artigos em língua estrangeira.

Foi utilizado o *Software EndNote* para auxílio da construção deste presente trabalho, com intuito de organizar os artigos integrantes e excluir as repetições entre as bases de dados. Foram selecionados 107 artigos das 3 bases de dados utilizadas e excluiu-se 9 artigos repetidos entre as bases de dados, totalizando 98 artigos pré-selecionados. Destes, foi escolhido as produções mais pertinentes para construção deste trabalho visando responder de maneira satisfatória a pergunta central da presente pesquisa. Ao todo 35 artigos foram utilizados para construção deste trabalho e estão devidamente referenciados ao final do mesmo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA) pode estar relacionada a diversas causas, uma delas é a produção e agregação do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) no meio extracelular do sistema nervoso central, em que exerce efeito tóxico (GOURAS et al., 2005), esta produção ocorre quando há clivagem da APP (Proteína Precursora de Amiloide) pela enzima β -secretase que libera um fragmento solúvel e um fragmento ainda ligado à membrana celular (fragmento do terminal C), este último é clivado pela enzima γ -secretase resultando em β -amilóide e

domínio intracelular da APP (AICD) (CHOW et al., 2010). A A β é uma molécula bastante hidrofóbica o que a torna propensa à agregação, inicialmente em oligômeros e posteriormente em fibrilas amiloides que são depositadas no encéfalo formando placas amiloides ou placas senis (DELANOGARE et al., 2023). Em pacientes sem suscetibilidade genética à DA, cerca de 90% da produção de A β é da isoforma A β 40 e 10% na isoforma A β 42, esta última é mais longa e mais propensa a formação das placas senis. Mutações autossômicas dominantes no gene *APP*, no alelo *ApoE*, nos genes *presenilina-1* ou *presenilina-2* (que codificam a γ -secretase) podem estar relacionados a doença de Alzheimer familiar (ARRASTIA et al., 2012), por aumentar a produção da isoforma A β 42 que é mais propensa a agregação o que acarreta na formação de placas senis mais rapidamente, havendo apresentação precoce da doença de Alzheimer nesses casos.

A superprodução de A β e consequentemente a deposição de placas amiloides no encéfalo, está diretamente relacionada a desregulação na estrutura, função sináptica e neuronal. Tal desregulação gera alterações importantes nas micróglia, células do sistema imune presente no sistema nervoso central. As micróglia, funcionam como moduladores inflamatórios podendo se expressar em 3 fenótipos: M0, geralmente mantém a homeostase de um cérebro saudável; M1, sua ativação é relacionada a lesões neuronais e são responsáveis por secretar citocinas pró-inflamatórias causando neuroinflamação, que se persistentes levam à neurodegeneração; M2, são responsáveis por secretar citocinas anti-inflamatórias exercendo neuroproteção. As lesões secundárias a A β , provocam a ativação excessiva das micróglia no fenótipo M1, em detrimento dos fenótipos M0 e M2, o que acarreta em neuroinflamação persistente e consequente neurodegeneração (COORAY et al., 2020).

Ademais, é importante destacar que a A β promove estresse oxidativo devido diminuir a via de sinalização Wnt/ β -catenina, o que reduz a expressão da via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (Akt), o que acarreta em estresse oxidativo, geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e diminuição na produção de ATP. Além disso, ocorre uma resposta neuroinflamatória robusta, devido ao fato de níveis elevados de EROs aumentarem a transcrição de genes pró-inflamatórios e liberarem citocinas, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de que a diminuição de sinalização Wnt/ β -catenina diminui a quantidade de β -catenina e aumenta a atividade da glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3 β), todos esses fatores acarretam na neuroinflamação (VALLÉE et al., 2017). Por fim, vale ressaltar que o A β também provoca homeostase iônica

alterada, o que somado ao estresse oxidativo e neuroinflamação culmina na disfunção sináptica/neuronal disseminada e morte neuronal (DELANOGARE et al., 2023).

Outro processo relacionado à ocorrência da doença de Alzheimer está associado a agregação da proteína Tau. Esta proteína é da família das proteínas associadas a microtúbulos, sendo encontrada principalmente nos axônios de neurônios do sistema nervoso central. A proteína Tau possui 6 isoformas, fisiologicamente a proporção da isoforma 3R tau é igual a isoforma 4R tau, em um indivíduo com DA, essa proporção é alterada por um aumento no nível de 4R tau ou diminuição nos níveis de 3R tau, quando há essa desproporção ocorre a agregação da proteína Tau, formando emaranhados neurofibrilares intracelulares (ALALI et al., 2021). Além desse mecanismo, aumento do estresse oxidativo decorrente por exemplo da deposição de placas amiloides no cérebro, causa hiperfosforilação da proteína Tau, sobretudo na fase inicial da doença. Somado a isso, a proteína tau é hiperfosforilada por diversas quinases que estão elevadas na DA, sobretudo a GSK-3 β , e em menor quantidade pelas proteínas: quinase 5 dependente de ciclina (CDK5), quinase regulada por dupla fosforilação de tirosina 1A (DYRK1A) e quinase ativada por mitógenos (MAPKs) (LIBRO et al., 2016). Este processo de hiperfosforilação da proteína tau acarreta na diminuição da afinidade de ligação da proteína tau à tubulina, havendo desestabilização dos microtúbulos, o que também resulta na formação dos emaranhados neurofibrilares intracelulares. A formação desses emaranhados culmina em prejuízo no transporte axonal, modificação na condutância iônica, ativação de canais de cálcio sensíveis a voltagem, disfunção mitocondrial, distrofia neurítica e consequente morte neuronal (AMODEO et al., 2021).

Além desses 2 mecanismos fisiopatológicos supracitados, a desregulação da homeostase intracelular do cálcio parece ter um importante papel na doença de Alzheimer. O cálcio, fisiologicamente tem um importante papel para o sistema nervoso central, visto que participa na neurotransmissão, neurogênese, ativação enzimática, expressão de proteínas e apoptose (ESTERAS e ABRAMOV, 2020). No entanto, em indivíduos com DA, há uma concentração maior de cálcio nas células nervosas, o que pode induzir sobrecarga de cálcio nas mitocôndrias com consequente indução do mecanismo de apoptose, além de prejudicar o processo de criação de memória (BERRIDGE, 2010). O aumento deste íon nas células nervosas, é decorrente sobretudo pelo fato do A β aumentar a liberação de glutamato por neurônios e astrócitos, os quais ativam excessivamente os receptores NMDA sinápticos e extrassinápticos, causando intenso influxo de Ca²⁺, somado a isso, oligômeros A β podem desestabilizar a membrana

plasmática e fazer poros, também provocando o influxo do íon cálcio (XIONG e LIM, 2021). Essa desregulação da homeostase de cálcio está relacionada à mudanças no receptor de rianodina (RyR), um canal encontrado no retículo endoplasmático e no poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP) que atua na manutenção do cálcio mitocondrial, portanto sendo um dos importantes alvos terapêuticos no tratamento da DA. Ademais o cálcio está intimamente associado ao aumento da deposição de A β , hiperfosforilação da proteína Tau e plasticidade sináptica anormal, características patológicas principais da DA (MENGQIAN et al., 2022).

Inicialmente, é importante destacar a ação do canabidiol de diminuir a neuroinflamação, o CBD atua como agonista inverso no receptor canabinóide tipo 2 (CB-2), um receptor que está presente no sistema nervoso central nas micróglias (WATT e KARL, 2017) e o efeito sobre esse receptor é deslocar as micróglias para o fenótipo M2, cuja ação é liberar citocinas anti-inflamatórias, diminuindo a neuroinflamação. Com isso, o sistema nervoso central atinge um estado mais equilibrado entre as micróglias dos tipos M1 e M2, além de haver regulação da expressão gênica do tipo M0 (COORAY et al., 2020).

Ademais, o CBD atua como agonista nos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), onde induz efeitos anti-inflamatórios em pacientes portadores da DA, pois com a ativação de PPAR γ ocorre a inibição da transcrição mediadora de fator nuclear kappa B (NF- κ B) e diminuição da atividade da GSK-3 β , fatores relacionados com a pró-inflamação no sistema nervoso central. Ademais, o estímulo no receptor PPAR γ também diminui a gliose reativa por reduzir a estimulação glial e a produção de mediadores pró-inflamatórios, dessa maneira o CBD pode suprimir a via pró-inflamatória, e somado a isso pode aumentar a atividade anti-inflamatória relacionado a STAT3, uma proteína da família STAT (Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição) que atuam no núcleo citoplasmático promovendo ativação de genes que culminam em atividade anti-inflamatória. Portanto, diante de todos esses fatores pode diminuir drasticamente a neuroinflamação (VALLÉE et al., 2017).

A ativação do PPAR γ pelo CBD, dentre vários efeitos, provoca diminuição da proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e da proteína B ligadora de cálcio (S100B), o que é uma importante etapa na interrupção da autoperpetuação do ciclo reativo da gliose, pois a liberação excessiva da neurotrofina S100B derivada da astroglia, estimula intensamente a alça de citocinas pró-inflamatórias geradas pela A β . A GFAP, é um marcador bastante conhecido de astrócitos ativados, e seu aumento se dá quando ocorre gliose reativa (WATT e KARL, 2017). Nesse

sentido, como o CBD se mostrou eficiente em diminuir essas duas proteínas, se ratifica a sua capacidade de reduzir a gliose reativa induzida por A β .

O CBD promove um resgate da via de sinalização Wnt/ β -catenina, mediado pelo receptor vanilóide 1 – TRPV1 (LIBRO et al., 2016), tal via é potencialmente inibido pela ação do A β , portanto o CBD exerce um efeito neuroprotetor contra a toxicidade do A β , provocando melhora na função mitocondrial e aumento da biogênese mitocondrial, além de atenuar o estresse oxidativo e geração de EROs. Concomitantemente, há inibição da hiperfosforilação e agregação da proteína tau, pela diminuição do estresse oxidativo e por redução da atividade da p-GSK-3 β , forma ativa fosforilada da quinase GSK-3 β (VALLÉE et al, 2017).

Uma pesquisa in vitro realizado por ALALI et al. (2021) mostrou que o CBD pode interagir espontaneamente com uma molécula de proteína tau, causando uma mudança na sua estrutura natural de bobinas aleatórias para uma estrutura rígida, causando inibição da agregação de proteína tau induzida por heparina. Outra pesquisa in vitro feito por LIBRO (2016), realizada em células-tronco mesenquimais derivadas da gengiva, revela que o CBD diminuiu a expressão dos genes que codificam as quinases responsáveis pela hiperfosforilação da proteína tau, as quinases: GSK-3 β , CDK5, DYRK1A e MAPKs. Além disso, os genes que codificam as enzimas secretases envolvidas na produção do A β , a β -secretase (gene *BACE-1*) e γ -secretase (genes *presenilina-1*, *presenilina-2*, *NCSTN*, *PSENEN* e *APH1A*) tiveram diminuição da sua expressão pelo uso do CBD, em contrapartida os genes que codificam as enzimas envolvida na degradação de A β (*ACE1*, *ECE1* e *IDE*) tiveram aumento da sua expressão. Portanto, essas pesquisas mostram o potencial do CBD em atenuar diretamente a produção patológica de A β e proteína tau hiperfosforilada.

Outro importante alvo terapêutico no tratamento da doença de Alzheimer é a diminuição da transmissão glutamatérgica e diminuição do íon cálcio intracelular. O CBD é capaz de inibir a atividade enzimática da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) uma enzima que degrada a anandamida (AEA), o que acarreta no aumento nos níveis de AEA, além disso é capaz também de aumentar os níveis de 2-aracdonilglicerol (2-AG). AEA e 2-AG são 2 canabinóides endógenos que exercem efeitos inibitórios nos terminais pré-sinápticos de neurônios glutamatérgicos o que acarreta na redução da transmissão glutamatérgica, e assim diminuindo consideravelmente o influxo de cálcio para as células nervosas (XIONG e LIM, 2021). Além desse mecanismo, o CBD também atua como agonista inverso nos receptores GPR55, um tipo de receptor acoplado a proteína G que quando ativado contribui para a elevação de Ca²⁺

intracelular e liberação hipocampal de glutamato, portanto, o efeito do CBD como agonista inverso neste receptor culmina na diminuição da liberação hipocampal de glutamato e diminuição intracelular de íon cálcio (LAUCKNER et al., 2008). Esses mecanismos supracitados, atuam em vias semelhantes aos fármacos antagonistas dos receptores NMDA, utilizados no tratamento convencional da DA, mas é importante ressaltar que o CBD além de atuar em vias que fármacos convencionais atuam, também exercem efeitos em diversas outras vias da fisiopatologia da DA, como mostrado ao longo deste trabalho, o que demonstra seu uso uma alternativa bastante promissora para um tratamento eficaz.

Em um ensaio clínico realizado na Grécia por ALEXANDRI et al (2023) com intuito de analisar e comparar o tratamento convencional e o realizado com canabidiol a 3%, obteve-se resultados promissores a favor do uso de CBD. Os autores acompanharam 20 pacientes portadores de Alzheimer por 6 meses, mediante consulta presencial e entrevista telefônica. Sendo que 10 dos pacientes receberam tratamento convencional enquanto os outros 10 receberam o tratamento com o canabidiol a 3%. Após o período estipulado, foi realizado a análise da resposta dos pacientes a farmacoterapia durante os 6 meses e se obteve os seguintes resultados: o grupo que recebeu o tratamento com o CBD mostrou melhora significativa nos sintomas comportamentais e psicológicos da demência, enquanto no segundo grupo houve nenhuma ou limitada melhora. Portanto, esse estudo conclui que o canabidiol pode ser uma opção eficaz e segura para manejo dos sintomas da doença de Alzheimer.

Em um estudo de LESZKO e MEENRAJAN (2021) realizado na Polônia, foi feito um inquérito transversal com 73 cuidadores de idosos portadores de DA, a grande maioria dos cuidadores (68 cuidadores) relataram efeitos positivos no uso do óleo de CBD com melhora considerável dos sintomas e da qualidade de vida do paciente, com retardo da perda de memória e atenuação de sintomas como agitação, ansiedade e insônia, ademais entre os 100% de cuidadores não houve nenhum relato de efeito colateral. Quanto a fonte de conhecimento dos cuidadores sobre o CBD, apenas 7 cuidadores foram educados por um médico ou farmacêutico, os demais obtiveram informações online (62%) e o restante por meio de familiares ou amigos. Alguns dos cuidadores relataram ao final do questionário não ser compreendidos ou serem julgados por médicos pelo fato de utilizar CBD para tratar DA. Portanto, diante desse estudo, o canabidiol demonstra ser uma boa alternativa para tratar a doença de Alzheimer, podendo melhorar o prognóstico nos pacientes em relação ao tratamento convencional, além disso é um tema que deveria fazer parte do arsenal de conhecimento dos profissionais da saúde, retirando estigmas existentes acerca do tema.

Outro ensaio clínico realizado na Inglaterra por BLOOMFIELD et al. (2020) com intuito de analisar a relação do uso de canabidiol com alteração no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) agudo, obteve resultados interessantes no cenário da fisiopatologia do Alzheimer. Este ensaio clínico analisou a resposta de 15 participantes ao uso de CBD e uso de placebo, para isso, foram medicados em um dia com 600mg de CBD e outro dia com intervalo de 1 semana com placebo. Para avaliação do fluxo sanguíneo cerebral, foi utilizado o método ASL (do inglês: *Arterial Spin Labeling*) realizado por ressonância magnética, capaz de obter a medida do fluxo sanguíneo cerebral de forma não invasiva. O ASL mostrou que quando os participantes foram medicados com 600mg de CBD houve aumento significativo do FSC para o hipocampo em comparação ao placebo e discreto aumento para o córtex orbito frontal, quanto a avaliação da memória, houve discreta melhora no desempenho da memória de trabalho. Nesse sentido, vale ressaltar que o hipocampo é um importante alvo terapêutico na doença de Alzheimer, pois é a região cerebral mais afetada pela fisiopatologia da doença e tem um papel fundamental na aprendizagem e memória, sendo positivo o aumento do FSC para esta região, visando amenizar as alterações como atrofia e prejuízo de memória dependentes do hipocampo, portanto, mais um efeito benéfico do CBD na doença de Alzheimer.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados encontrados nas literaturas integrantes para produção deste trabalho, e da discussão destes resultados é possível inferir que o uso terapêutico do canabidiol é uma alternativa bastante promissora para o tratamento da doença de Alzheimer, sendo capaz de melhorar de maneira considerável o prognóstico do paciente, podendo ser uma boa opção a ser usado em pacientes que não apresentam resposta satisfatória ao tratamento convencional.

Em suma, o canabidiol se mostra bem promissor em relação ao tratamento convencional pela sua atuação multimodal, atuando em diversas vias da cascata patoetiológica, atenuando o estresse oxidativo, geração de espécies reativas de oxigênios, neuroinflamação, neurodegeneração, promove o aumento de produção de ATP pelos neurônios do sistema nervoso central (SNC), diminui a produção e agregação do A β , diminui a hiperfosforilação da proteína Tau com consequente diminuição na produção de emaranhados fibrilares

intracelulares, por fim diminui a transmissão glutamatérgica e normalizam a homeostase intracelular de cálcio.

Sendo assim, diante de um fármaco com tanto potencial terapêutico para uma doença neurodegenerativa de prognóstico ruim em uma considerável parcela de pacientes acometidos, é de grande importância que este e outros estudos sobre o assunto ganhe notoriedade na área médica e assim possa retirar o estigma existente acerca do tema no Brasil, com intuito de tornar comum prescrições de canabidiol por profissionais da área da saúde para tratamento da doença de Alzheimer, assim como já se utiliza para outros fins como epilepsia e dor crônica.

Nesse cenário, é de suma importância a produção de ensaios clínicos para corroborar cada vez mais o potencial do canabidiol para o tratamento da doença de Alzheimer e se chegar ao valor da dose terapêutica eficiente para o tratamento desta doença, dessa maneira será possível almejar que num futuro próximo, o canabidiol esteja sendo usado em larga escala para pacientes com Alzheimer, podendo melhorar o prognóstico e qualidade de vida de milhares de pessoas no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ¹ QUERFURTH, W. H.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 4, p. 329-344, jan. 2010.
- ² KNAPSKOG, A. B. et al. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment. **Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række**, v. 141, n. 7, abr. 2021.
- ³ LIVINGSTON, G. J. H. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **THE LANCET**, v. 396, n. 10248, p. 413-446, ago. 2020.
- ⁴ MCKHANN, G. M. D. S. K. et al. 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 & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 263-269, mai. 2011.
- ⁵ NITZSCHE, B. O. MORAES, H. P. TAVARES, A. R. J. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. **Rev Med Minas Gerais**, v. 25, n. 2, p. 237-243, nov. 2014.
- ⁶ STRAND, B. H. et al. Survival and years of life lost in various aetiologies of dementia, mild cognitive impairment (MCI) and subjective cognitive decline (SCD) in Norway. **Plos one**, v. 13, n. 9, set. 2018.
- ⁷ PENG, J. F. D. M. et al. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 130, n. 4, p. 439-456, abr. 2022.
- ⁸ PORTER, B. et al. Cannabidiol (CBD) Use by Older Adults for Acute and Chronic Pain. **Journal of gerontological nursing**, v. 47, n. 7, p. 6-15, jul. 2021.
- ⁹ JOHANNESSEN, M. C. et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. **Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape**, v. 22, n. 1, p. 1-14, jan. 2020.
- ¹⁰ LEGARE, C. A.; KONSAVAGE, W. M. R.; VRANA, K. E. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. **Pharmacology**, v. 107, n. 3-4, p. 131-149, jan. 2022.
- ¹¹ BRASIL, Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Dia Mundial da Doença de Alzheimer e Dia Nacional de Conscientização da Doença de Alzheimer**. Brasília:

- MS, 2023. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/21-9-dia-mundial-da-doenca-de-alzheimer-e-dia-nacional-de-conscientizacao-da-doenca-de-alzheimer/>. Acesso em: 08 nov. 2023.
- ¹² O ENVELHECIMENTO da população. Disponível em: <https://asapsaude.org.br/jornada-de-gsp/o-envelhecimento-da-populacao/3672/>. Acesso em: 08 nov. 2023.
- ¹³ SCHYF, C. J. V. D. Psychotropic Drug Development Strategies that Target Neuropsychiatric Etiologies in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. **Drug development research**, v. 77, n. 8, p. 458-468, dez. 2016.
- ¹⁴ MOTA, L. M. de S. et al. Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. **Revista portuguesa de Enfermagem de Reabilitação**, v. 1, n. 1, p. 45-54, jun. 2018.
- ¹⁵ GOURAS, G. K.; TAKAHASHI, R. H. ALMEIDA, C. G. Intraneuronal Abeta accumulation and origin of plaques in Alzheimer's disease. **Neurobiology of aging**, v. 26, n. 9, p. 1235-1244 out. 2005.
- ¹⁶ CHOW, V. W. et al. An overview of APP processing enzymes and products. **Neuromolecular medicine**, v. 12, n. 1, p. 1-12, mar. 2010.
- ¹⁷ DELANOGARE, E. et al. Hipotese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clinicos realizados. **VITTALLE: Revista de Ciências da Saúde**, v. 31, n. 1, p. 84-106, ago. 2023.
- ¹⁸ ARRASTIA, R. D. et al. Rare variants in APP, PSEN1 and PSEN2 increase risk for AD in late-onset Alzheimer's disease families. **PloS one**, v. 7, n. 5, p. 31-39, fev. 2012.
- ¹⁹ COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 11, p. 4878-4890, nov. 2020.
- ²⁰ VALLÉE, A. et al. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Acta biochimica et biophysica Sinica**, v. 49, n. 10, p. 853-866, out. 2017.
- ²¹ ALALI, S. et al. Cannabidiol Inhibits Tau Aggregation In Vitro. **Cells**, v. 10, n. 12, dez. 2021

- 22 LIBRO, R. et al. Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 1, dez. 2016.
- 23 AMODEO, G. F. et al. Insoluble tau aggregates induce neuronal death through modification of membrane ion conductance, activation of voltage-gated calcium channels and NADPH oxidase. **The FEBS journal**, v. 288, n. 1, p. 127-141, jan. 2021.
- 24 ESTERAS, N. ABRAMOV, A. Y. Mitochondrial Calcium Deregulation in the Mechanism of Beta-Amyloid and Tau Pathology. **Cells**, v. 9, n. 9, p. 21-35, set. 2020.
- 25 BERRIDGE, M. J. Calcium signalling and Alzheimer's disease. **Neurochemical research**, v. 36, p. 1149-1156, dez. 2010.
- 26 XIONG, Y.; LIM, C. S. Understanding the Modulatory Effects of Cannabidiol on Alzheimer's Disease. **Brain sciences**, v. 11, n. 9, n. p., set. 2021.
- 27 MENGQIAN, G. E. et al. Papel da homeostase do cálcio na doença de Alzheimer. **Neuropsiquiatria Dis Treat**, v. 18, p. 487-498, mar. 2022.
- 28 WATT, G. KARL, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. **Front. Pharmacol.**, v. 8, n. 20, n.p., fev. 2017
- 29 ESPOSITO, G. et al. Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in beta-amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF-kappaB involvement. **Neuroscience letters**, v. 399, n. 1-2, mai. 2006.
- 30 LAUCKNER, J. E. et al. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. **PNAS**, v. 105, n. 7, p. 2699-2704, fev. 2008.
- 31 ALEXANDRI, F. et al. The Effect of Cannabidiol 3% on Neuropsychiatric Symptoms in Dementia - Six-Month Follow-Up. **Clinical gerontologist**, v. 1, n. 8, n.p., mai. 2023.
- 32 LESZKO M. MEENRAJAN, S. Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease. **Complementary therapies in medicine**, v. 57, n.p., mar. 2021.
- 33 BLOOMFIELD, M. A. P. et al. The effects of acute cannabidiol on cerebral blood flow and its relationship to memory: An arterial spin labelling magnetic resonance imaging study. **Journal of psychopharmacology**, v. 34, n. 9, p. 981- 989, set. 2020.

- 34 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Canabidiol é reclassificado como substância controlada.** Brasília: MS, 2015. Disponível em: [Canabidiol é reclassificado como substância controlada - cosmetovigilancia - Anvisa](#). Acesso em: 13 mai. 2024.
- 35 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anvisa aprova novo produto de cannabis a ser fabricado no Brasil.** Brasília: MS, 2022. Disponível em: [Anvisa aprova novo produto de Cannabis a ser fabricado no Brasil — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](#). Acesso em: 13 mai. 2024.