

OS EFEITOS FISIOLÓGICOS DA UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DO ALZHEIMER.

Tatiana Pontes Vieira¹, Lina Ponte Belarmino Dias de Paiva ², Bruno Lins de Souza ³,
Ana Gabriela Braga da Rocha,⁴ Geovan Figueirêdo de Sá-Filho ⁵

¹ Faculdade Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN, (tatipontesv@outlook.com)

² Faculdade Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN, (linabelarmino28@gmail.com)

³ Universidade Federal do Ceará – UFC (bruno.lins.souza@gmail.com)

⁴ Faculdade Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN (gabrielaabragar@gmail.com)

⁵ Faculdade Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN, (geovan@facenemossoro.com.br)

Resumo

Objetivo: Analisar os efeitos da utilização do canabidiol (CBD) no tratamento para Alzheimer.

Método: Foram utilizados como embasamento referencial trabalhos científicos nas seguintes bases de dados: PubMed e Scielo. Os descritores utilizados tiveram o objetivo de abranger as palavras chaves da pesquisa, utilizando-se as palavras Acetilcolina, CBD, Beta-amilóide. Os idiomas utilizados foram: português e inglês, sendo utilizados como base referencial artigos recentes com até cinco anos de publicação. Foram excluídos deste trabalho aqueles que não apresentavam relação com o uso da canabidiol para o tratamento de mal de Alzheimer e estudos de fontes de caráter aleivoso. **Resultados:** O canabidiol é uma substância da planta *Cannabis sativa* onde não se encontram efeitos psicotrópicos, além disso sua molécula ultrapassa a barreira hematoencefálica. Estudos que fizeram o uso do canabidiol em pacientes com Alzheimer, mostram que houve uma redução no acúmulo de beta-amilóide e na inflamação do cérebro. O CBD possui finalidade de inibir a enzima acetilcolinesterase, tem a função de quebrar um neurotransmissor conhecido como acetilcolina, que é importante no processo de formação e recuperação da memória, onde é principalmente ativada em uma região do cérebro conhecida como hipocampo, que é a primeira área a relatar sinais de prejuízo durante a patologia do Alzheimer. Um dos métodos mais eficazes para o tratamento do Alzheimer é quando há melhora na função da acetilcolina, o que acontece caso haja uma diminuição na sua degradação. Esse processo pode adiar o acúmulo do beta-amiloide danoso e melhorar a função da memória. **Conclusão:** Assim, ao avaliar as produções científicas, foi possível reunir estudos sobre o uso do canabidiol para o tratamento do mal de Alzheimer e sua eficácia, destacando que esse não traz riscos à saúde.

Palavras-chave: Acetilcolina; CBD; Beta-amilóide.

Área Temática: Inovações e Tecnologias em Farmacologia e no Desenvolvimento Medicamentoso.

Modalidade: Resumo expandido.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada clinicamente pelo acometimento de perda das habilidades funcionais e cognitivas, juntamente com sintomas comportamentais, iniciando lentamente com déficits de memória, acompanhados por inúmeros graus de alterações de personalidade. Isso em decorrência de ser uma patologia neurodegenerativa insidiosa, ou seja, onde há degeneração das células nervosas e progressivas (JÚNIOR *et al.*, 2018). A atrofia cerebral, que ocorre em decorrência da DA, compromete principalmente o hipocampo onde acontece a formação de memórias a longo prazo e de navegação espacial, conduzindo o paciente à desorientação e à perda de memória associadas. Com a morte das células nervosas, há um aumento dos ventrículos cerebrais, tornando uma região fria, de pouca atividade (BALESTRIERI *et al.*, 2020).

Nos pacientes portadores da doença de Alzheimer, na visão histopatológica, são encontrados no parênquima cerebral depósitos fibrilares amiloides localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, sendo associados a variados tipos de placas senis, que são alterações extracelulares com acumulação de proteína beta amilóide, além do acúmulo de filamentos anormais de proteínas tau e consequentemente a formação de novos neurofibrilares (NFT), perda neural e sináptica, ativação da glia e inflamação (FALCO *et al.*, 2016).

Diante disso, as duas hipóteses mais aceitas são a hipótese amiloidal, que refere-se ao início da neurodegeneração a clivagem da proteína precursora amilóide (APP), resultando na deposição da substância β -amilóide ($A\beta$) e placas senis e a hipótese colinérgica, onde a alteração do sistema colinérgico é suficiente para ocasionar a perda de memória em modelos animais, sendo similares à DA. O cérebro acometido pela DA, apresentam degeneração dos neurônios colinérgicos, diminuindo a atividade da acetiltransferase e a acetilcolinesterase no córtex cerebral (FALCO *et al.*, 2016.; LOPEZ *et al.*, 2019).

Nos casos diagnosticados, 70% são devido a fatores genéticos, enquanto 30% correspondem aos fatores ambientais e ao estilo de vida. É uma doença sistêmica, contínua, onde a atrofia cerebral é mais proeminente e serve como biomarcador da doença. (BALESTRIERI *et al.*, 2020). Atualmente é a principal doença neurodegenerativa e quase 70% dos casos de demência, uma síndrome que é propagada (JÚNIOR *et al.*, 2018). Por se tratar de uma doença que não tem cura, o seu tratamento consiste na utilização de medicamentos para regridir o avanço desta patologia. Os inibidores das colinesterases (I-ChE), são as drogas mais

utilizada no tratamento da DA, onde a sua utilização fundamenta-se pelo déficit colinérgico, aumentando a disponibilidade sináptica de acetilcolina, por meio da inibição das enzimas catalíticas principais, que são a acetil e a butirilcolinesterase, proporcionando uma estabilidade ou melhora dos sintomas da demência (BARBOSA *et al.*, 2020).

O canabidiol (CBD) é uma substância extraída da planta *Cannabis sativa*, onde não são encontrados efeitos psicotrópicos. Estudos fazendo o uso do canabidiol em pacientes com Alzheimer, mostram que houve benefícios comportamentais aos pacientes com Alzheimer e avançando positivamente com a redução da agressividade e insônia. Em contrapartida, existem outras pesquisas que não aconselham o uso da substância, afirmando que ainda são necessários mais estudos para comprovar sua eficácia (XAVIER *et al.*, 2021; BARBOSA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi analisar os efeitos fisiológicos da utilização do canabidiol no tratamento para pacientes acometidos com a doença de Alzheimer.

2 MÉTODO

A presente pesquisa tem relevância, pois a tendência mundial é envelhecer e o mal de Alzheimer é uma patologia que está afetando diretamente a população senil brasileira, tendo em vista que a população a partir dos 65 anos são as mais afetadas por esta, por se tratar de uma doença que não tem cura a busca pela eficácia de tratamentos que amenizem os sintomas proporcionando uma melhor qualidade de vida para as pessoas acometidas pela mesma, consequentemente aumentando a expectativa de vida da população.

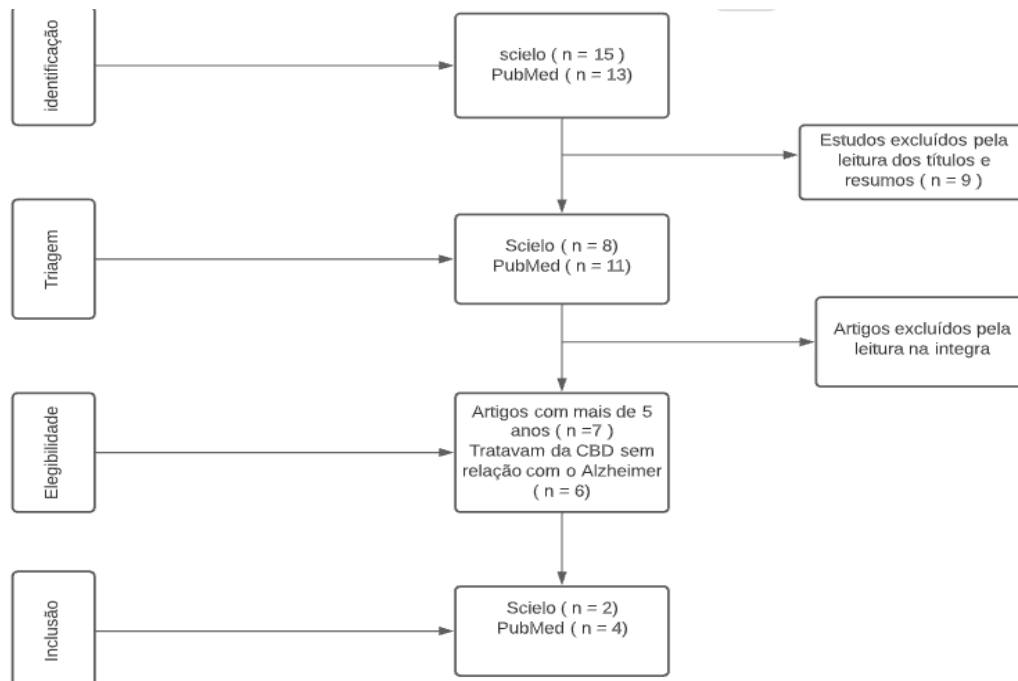
Foram utilizados como locais de busca dos trabalhos científicos as bases de dados: PubMed e Scielo. Os descritores utilizados estavam inseridos no DeCS (Descritores de Ciências da Saúde), foram: Acetilcolina; Canabidiol (CBD), Beta-amilóide. Como critérios de inclusão foram considerados artigos completos publicados em periódicos, nos idiomas: português, inglês ou espanhol, publicados entre os anos de 2016 e 2021. Como critérios de exclusão, foram excluídos artigos que não relatassem *in vitro* o efeito do CDB em células de pacientes com DA.

Para a construção desse trabalho foi realizado a leitura do título e resumo de artigos científicos com o objetivo de selecionar as pesquisas que posteriormente iriam ser lidas na íntegra, sendo utilizadas como fonte de referência do presente trabalho. Foram excluídos deste estudo aqueles que não apresentavam relação com o tratamento do mal de Alzheimer com o uso do canabidiol, estudos de fontes de caráter aleivoso.

As informações da elaboração do trabalho foram extraídas por meio de um instrumento construído por três etapas: a princípio será necessário analisar a identificação da publicação com intuito de conhecer o título, autores, país/ano de publicação, idioma; por conseguinte será realizado uma avaliação dos aspectos metodológicos (objetivo, metodologia empregada, tipo

de abordagem, principais descobertas do estudo) e por fim verificará os aspectos pertinentes a revisão.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos, após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão.



Fonte: Vieira, 2021.

Para seleção dos trabalhos foram usadas quatro etapas presentes na figura 1. Na primeira etapa foram separados 28 artigos que apresentavam os descritores Acetilcolina, CBD, Beta-amilóide, já na segunda etapa foi feita uma triagem excluindo artigos pelos seus títulos e resumos, sobrando 19 artigos. Na terceira etapa foram excluídos artigos por sua elegibilidade, separando os trabalhos que tinham um tempo de publicação superior a cinco anos, sendo um total de 7 artigos, e os que tratavam o canabidiol (CBD) de forma independente a doença de Alzheimer, que foram 6 artigos e por fim, sobrando 6 artigos que formaram o estudo de inclusão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No mal do Alzheimer o canabidiol atua reduzindo ou até mesmo evitando o impacto da inflamação, abundância de oxigênio e declínio das células cerebrais. O CBD tem a finalidade de inibir a enzima acetilcolinesterase. Esta enzima tem a função de quebrar um neurotransmissor conhecido como acetilcolina, que é importante no processo de formação e recuperação da memória, esta é principalmente ativada em uma região do cérebro conhecida como hipocampo, que é a primeira área a relatar sinais de prejuízo durante a patologia do Alzheimer (BARBOSA *et al.*, 2020.; KARL *et al.*, 2017).

Um dos métodos mais eficazes para o tratamento do Alzheimer é quando há melhora na função da acetilcolina, o que acontece caso haja uma diminuição na sua degradação. Esse processo pode adiar o acúmulo do beta-amiloide danoso e melhorar a função da memória, promovendo um aumento nos níveis de acetilcolina em geral (ANDRADE ,2020).

Vale ressaltar que, os efeitos do canabidiol são somente terapêuticos, o que promove a sua utilização sem riscos à saúde. O CBD interage com vários sistemas de neurotransmissores, incluindo receptores de glutamato [isto é, receptores NMDA, receptores de ácido 2-amino-3-(4-butil-3-hidroxiisoxazol-5-il) propiônico (AMPA) e receptores de canabidiol] e o receptor serotoninérgico , 5-HT1A (RUSSO *et al.*, 2005).

A ampla variedade de alvos do CBD reforça seu potencial como uma droga multimodal para o tratamento da DA. A principal característica do CBD é que ele atua como ativador do sistema endocanabinoide, que só foi descoberto na década de 1960. O sistema endocanabinoide (eCBS) se baseia em endocanabinóides [por exemplo, anandamida e 2-araquidionilglicerol (2-AG)], enzimas importantes para a sua síntese e degradação [amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), lipase monoglicérido (MAGL) e lipase de diacilglicerol (DAGL)], e receptores de canabinóides [os mais bem descritos são os receptores de canabinóides 1 e 2 (CB1 e CB2)], (DI MARZO *et al.*, 2015).

Análises revelaram que inúmeros desses componentes são mudados tanto na composição quanto na sinalização no tecido cerebral post-mortem da AD (ASO E FERRER, 2015). A partir de estudos *in vivo* feitos utilizando CBD de forma preventiva em camundongos transgênicos com DA, foi possível observar impacto positivo na prevenção do déficit de reconhecimento social. Também foi observada sutil melhora no colesterol e na neuroinflamação. Além disso, as propriedades antiinflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras do CBD também foram atestadas *in vitro*. Em outros estudos, o CBD foi usado com o fito de tratar tal condição já existente nos camundongos, e foi possível constatar que deficiência reconhecimento de objetos e aprendizado espacial retardado foram revertidos pelo tratamento. Doses de 5 mg/kg no tratamento e de 20mg/kg de forma preventiva foram responsivas aos sintomas de DA, porém as doses terapêuticas ainda não foram estabelecidas para o uso do CBD no combate a essa condição (COLES *et al.*, 2020.; WATT; KARL, 2017).

4 CONCLUSÃO

Com base nas informações obtidas neste estudo sobre o uso do canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer é necessário considerar que o uso desse composto é para fins terapêuticos, mas ainda são necessários ensaios clínicos em seres humanos para a verificação da eficácia do uso do canabidiol no tratamento de doença de Alzheimer. Visto que o uso de

pequenas doses de canabinoides pode retardar a progressão da doença, pois inibe a enzima responsável pela quebra da acetilcolina, reduzindo a neuroinflamação, e consequentemente promovendo a melhora da memória, do comportamento e do aprendizado.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Beatriz Oliveira de. O uso da cannabis no tratamento da doença de Alzheimer. 2020. Monografia (Graduação em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.
- BALESTRIERI, João Vitor Lois *et al.* Structural Volume of Hippocampus and Alzheimer's Disease. **SciELO Preprints**, [s. l.], 2020. DOI <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.512>.
- BARBOSA, Michael Gabriel Agostinho *et al.* O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 9, 12 jul. 2020. DOI <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6073>.
- COLES, Madilyn *et al.* O tratamento crônico de dose média com canabidiol reverte os déficits de memória de reconhecimento de objeto de camundongos fêmeas transgênicos APP Swe / PS1ΔE9. **PubMed**, [s. l.], 2020. DOI 10.3389 / fphar.2020.587604.
- FALCO, Anna *et al.* DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. **SciELO Preprints**, [s. l.], 2016. DOI <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.
- JÚNIOR, MÁRIO LUCIANO DE MÉLO SILVA *et al.* ESTUDO VOLUMÉTRICO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO: SEGMENTAÇÃO MANUAL DE NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 2018. Dissertação (Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento) - Universidade Federal de Pernambuco.
- KARL, Tim Karl *et al.* O potencial terapêutico do canabidiol fitocanabinóide para a doença de Alzheimer. **PubMed**, [s. l.], 2017. DOI 10.1097 / FBP.000000000000247mbuco, [S. l.], 2018.
- LOPEZ, Jose A Soria *et al.* Doença de Alzheimer. **PubMed**, [s. l.], 2019. DOI 10.1016 / B978-0-12-804766-8.00013-3.
- WATT, Georgia; KARL, Tim. Evidência in vivo para propriedades terapêuticas de canabidiol (CBD) para a doença de Alzheimer. **PubMed**, [s. l.], 2017. DOI 10.3389 / fphar.2017.00020.
- XAVIER, E. P. M., LOBÃO, L. H. L. B., CAMARA, P. H. Z., NAPOLI, A. L. G., PACHECO, M. C. S., DE CASTRO, H., ... & PACHECO, L. M. S. 2021. A utilização medicinal do THC na doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Health Review**, 4(3), 12370-12379.