



O USO DE CANNABIS COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Adeilson Pereira da Silva ¹

Adrielle Lima Costa ²

Kelly Jaiane do Nascimento Pereira Sampaio ³

Helimarcos Nunes Pereira ⁴

RESUMO

O envelhecimento da população e o aumento da expectativa de vida têm contribuído para a incidência de várias doenças, como é o caso da doença de Alzheimer (DA). Essa doença tem como características a deterioração emocional e cognitiva, acarretando em diversos problemas para o indivíduo, a nível emocional, cognitivo, funcional e interpessoal. No entanto, os tratamentos disponíveis ainda são limitados, tornando-se relevante a busca de novas alternativas terapêuticas, como o uso da Cannabis. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia terapêutica de *Cannabis sativa* e seus derivados no tratamento da doença de Alzheimer, por meio de uma revisão integrativa. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores: Cannabis, Cannabidiol e Alzheimer's disease, com o uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram incluídos artigos completos de acesso livre, publicados nos últimos 10 anos, apresentados nos idiomas português e inglês. Foram excluídos aqueles não relacionados ao tema da pesquisa, revisões da literatura e duplicatas. Dessa forma, 9 artigos foram selecionados para compor esta revisão. Constatou-se que fitocanabinoides como o canabidiol e o tetrahidrocanabinol são capazes de combater o estresse oxidativo e o acúmulo de proteínas tau e beta-amilóide no cérebro, elementos envolvidos na fisiopatologia da DA. Ademais, o uso desses canabinoides em doses baixas foi bem tolerado e apresentou eventos adversos leves e mínimos, além de apresentar melhorias nas funções cognitivas e na memória. Portanto, os estudos atuais evidenciam que *Cannabis sativa* e seus derivados são promissores no tratamento do Alzheimer. Entretanto, esses estudos ainda são limitados, sendo necessário investigações mais amplas, sobretudo ensaios clínicos que constatem a eficácia e segurança desses produtos.

Palavras-chave: Alzheimer, Tratamento, Canabinoides.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população e o aumento da expectativa de vida têm contribuído para a incidência de várias doenças, como é o caso da doença de Alzheimer. Dessa forma, a doença de Alzheimer (DA) afeta sobretudo a população idosa, sendo uma patologia progressiva e irreversível de evolução lenta (ARAÚJO, 2021).

¹ Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, adeilsonpereira9821@gmail.com;

² Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, adriellelimac@gmail.com;

³ Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, kellyjaiane.kj@gmail.com;

⁴ Mestre em Ciências Farmacêuticas, Docente do Curso de Farmácia da Faculdade Rebouças de Campina Grande – FRCG, helimarcosnunes@servidor.uepb.edu.br.

Essa doença tem como características a deterioração emocional e cognitiva, acarretando em diversos problemas para o indivíduo, a nível emocional, cognitivo, funcional e interpessoal (LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013). Portanto, o Alzheimer causa problemas na memória, confusão mental, perda de habilidades motoras e problemas de comportamento, gerando impacto na vida social do indivíduo (RIBEIRO, 2010).

Pacientes acometidos com a DA apresentam depósitos extracelulares de proteínas beta-amiloides, responsáveis por formar placas neurais (FILHO *et al.*, 2019). As proteínas beta-amiloides desencadeiam a morte celular neural (NUNES *et al.*, 2021). Outrossim, em pacientes com Alzheimer observa-se o desenvolvimento de emaranhados de neurofibrilas de proteína tau hiperfosforilada, no meio intracelular. Portanto, as proteínas beta-amilóides e a hiperfosforilação da proteína tau, juntamente com o aumento do estresse oxidativo e o processo neuroinflamatório, são fatores que estão associados com o surgimento e a progressão da doença de Alzheimer (FILHO *et al.*, 2019).

Os tratamentos disponíveis ainda são limitados, visto que não permitem a cura, apenas a melhora e diminuição dos sintomas (LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013). O tratamento envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais. A galantamina, donepezila e a rivastigmina são alguns dos medicamentos utilizados, sendo seu mecanismo de ação a inibição da acetilcolinesterase (CARVALHO; MELO, 2020). No entanto, os medicamentos disponíveis no mercado são de alto custo e com potenciais efeitos colaterais.

Nesse viés, visando a busca de produtos eficazes, menos agressivos e de baixo custo, cresce a procura de plantas medicinais que possam ajudar no tratamento do Alzheimer. O uso de plantas medicinais consiste em uma das técnicas mais antigas da prática medicinal, sendo importantes ferramentas terapêuticas no tratamento de diversas patologias.

Cannabis sativa, conhecida popularmente como maconha, é uma planta da família Canabíaceas, a qual faz parte do filo angiospermas (CARNEIRO, 2018). É rica em compostos naturais, possuindo mais de 60 fitocanabinoides (SANTOS, 2021). É uma planta que vem sendo usada há séculos pela humanidade para diversas finalidades, como rituais religiosos, alimentação, artifícios medicinais e produção de tecidos (PESSOA; LIRA; SIQUEIRA, 2021).

Nesse contexto, *C. sativa* e seus derivados vêm sendo alvo de diversos estudos farmacológicos. Desse modo, fitocanabinoides como o canabidiol e o Δ^9 -tetraidrocanabinol têm apresentado eficácia significativa para diversas doenças e sintomas, como náusea, vômito e dor crônica induzidos pela quimioterapia, epilepsia, doença de Parkinson e doença de Alzheimer, entre outras (MORAES; FUKUSHIMA; NICOLETTI, 2022).



Dessa forma, esse trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia terapêutica de *Cannabis sativa* e seus derivados no tratamento da doença de Alzheimer, por meio de uma revisão integrativa.

METODOLOGIA

O presente estudo qualitativo descritivo, acerca do uso de *Cannabis sativa* no tratamento do Alzheimer, foi realizado no período de Abril de 2022, através de uma revisão integrativa de artigos da literatura científica. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio da leitura, análise e seleção de artigos. Dessa forma, a revisão integrativa é uma metodologia que visa obter conhecimento de determinado assunto, baseando-se em estudos publicados anteriormente sobre a temática, permitindo que estes estudos sejam sintetizados em um único artigo (LOBO, L. A; RIETH, C. E, 2021).

Utilizou-se como estratégia de busca os operadores booleanos OR e AND e respectivos Descritores em Ciências da Saúde / Medical Subject Headings (DeCS/MeSH). Dessa forma, os descritores selecionados para a pesquisa foram: Cannabis, Cannabidiol e Alzheimer's disease.

Foram incluídos artigos completos de acesso livre, publicados entre os anos de 2012 e 2022, apresentados nos idiomas português e inglês, e que abordassem o uso de *Cannabis sativa* e seus derivados no tratamento da doença de Alzheimer. Foram excluídos aqueles não relacionados ao tema da pesquisa, revisões da literatura e duplicatas.

Foram encontrados inicialmente 68 artigos na base de dados PubMed e 61 na BVS, totalizando 129. Diante os critérios de inclusão e exclusão usados, 9 foram selecionados para compor a presente revisão integrativa, sendo 3 da PubMed e 6 da BVS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final desta revisão foi composta por nove artigos. Foram analisados estudos *in vitro* e *in vivo* (feitos em células, animais e em humanos). Nesse sentido, diante das análises, foi observado que os canabinoides mais usados nas pesquisas foram o canabidiol e o tetrahydrocannabinol. Ademais, a tabela 1 apresenta algumas informações dos artigos utilizados.

Tabela 1: Apresentação dos artigos incluídos na revisão.

BASE DA DADOS	TÍTULO DO ARTIGO	ANO DE PUBLICAÇÃO
BVS	Cannabidiol Treatment Improves Glucose Metabolism and Memory in Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease Rat Model: A Proof-of-Concept Study	2022
PubMed	Cannabidiol Inhibits Tau Aggregation In Vitro	2021
BVS	Medium-Dose Chronic Cannabidiol Treatment Reverses Object Recognition Memory Deficits of APP Swe /PS1ΔE9 Transgenic Female Mice	2020
PubMed	Attenuation of Oxidative Stress by Cannabinoids and Cannabis Extracts in Differentiated Neuronal Cells	2020
PubMed	The effects of acute cannabidiol on cerebral blood flow and its relationship to memory: An arterial spin labelling magnetic resonance imaging study	2020
BVS	Efficacy of Cannabinoids in a Pre-clinical Drug Screening Platform for Alzheimer's Diseases	2019
BVS	Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells	2016
BVS	Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia	2015
BVS	Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia	2015

Fonte: Os autores, 2022.

A doença de Alzheimer tem como característica o acúmulo de proteínas tau no cérebro, as quais ocasionam destruição neuronal, levando assim a perda sináptica. Portanto, levantando a hipótese de que o canabidiol pode servir como uma substância que dificulte a agregação de proteína tau na DA, Alali *et al.* (2021) elaboraram um estudo que visou observar o efeito do canabidiol na agregação isoforma 1N/4R da proteína de tau humana. Neste estudo, por meio do ensaio de Tioflavina T (ThT), microscopia de força atômica e dicroísmo circular, concluiu-se que o canabidiol pode cessar a criação de fibrilas de tau. Entretanto, os autores ressaltam que mais experimentos devem ser realizados.

Bloomfield *et al.* (2020) observaram como o canabidiol interfere no fluxo sanguíneo cerebral nas áreas envolvidas no processo da memória. Dessa forma, foi feito um estudo



cruzado, duplo-cego e randomizado, no qual participantes saudáveis receberam 600 mg de canabidiol oral ou placebo em dias separados. Nesse sentido, após 3 h da ingestão da droga, foi medido o fluxo sanguíneo cerebral em repouso por meio de rotulagem de spin. Com isso, identificou-se que o canabidiol aumentou o fluxo sanguíneo no hipocampo, o qual é uma estrutura do cérebro que desempenha importante papel na aprendizagem e memória.

Em um estudo, ratos machos Wistar receberam 3mg/kg de estreptozotocina, a qual é um modelo para o hipometabolismo verificado na doença de Alzheimer. Por conseguinte, o canabidiol intraperitoneal ou solução salina foram usados para o tratamento dos ratos durante uma semana. Por meio de testes de reconhecimento de objetos para avaliar a memória a longo e curto prazo, o experimento constatou que o uso do canabidiol protegeu o cérebro da ação da estreptozotocina. Ademais, os resultados mostraram que os animais que receberam estreptozotocina tiveram um pior desempenho de memória, quando comparados aos animais que receberam estreptozotocina e foram tratados com canabidiol (FARIA *et al.*, 2022). Dessa forma, observa-se que o tratamento com canabidiol apresenta efeitos positivos na função cognitiva.

O hipometabolismo da glicose é um sinal precoce e persistente do Alzheimer, então, o estudo de Faria *et al.* (2022) ainda verificou que os ratos que foram tratados com canabidiol apresentaram um hipometabolismo menor próximo ao ventrículo lateral, quando comparado com os que receberam solução salina. Além disso, algumas regiões do cérebro com hipermetabolismo, como o hipocampo e o tálamo, não foram apresentados nos ratos que usaram canabidiol.

Schubert e colaboradores (2019) avaliaram os potenciais da Cannabis como fonte de medicamentos para DA. Foi observado diversos canabinoides não psicoativos, visando verificar se estes são neuroprotetores. Assim, 11 canabinoides, como o tetrahydrocannabinol, canabidiol e o ácido tetrahydrocannabinólico, foram usados nos testes de neuroproteção. Além disso, foi feito teste para avaliar a capacidade dos canabinoides de remover amiloide intraneural. Como resultado, foi visto que dos 11 canabinoides analisados, 8 são capazes de remover a amiloide intraneural, além de diminuir o dano oxidativo e proteger a perda de suporte trófico ou energia, problemas associados ao envelhecimento e a DA.

Ahmed *et al.* (2015) avaliaram a farmacocinética, farmacodinâmica e segurança do tetrahydrocannabinol (THC) em dez pacientes com demência. Durante doze semanas, os pacientes receberam duas vezes ao dia tetrahydrocannabinol oral (0,75 mg de THC nas semanas 1-6 e 1,5 mg de THC nas semanas de 7-12) ou placebo por três dias, separados por um período de washout de quatro dias. Foi concluído que o tetrahydrocannabinol foi absorvido rapidamente,

apresentando farmacocinética dose-linear com uma variação interindividual. O tetrahydrocannabinol apresentou efeitos farmacodinâmicos menores em idosos frágeis, além de apresentar poucos eventos adversos. Portanto, os achados desse estudo, sugerem que doses baixas de tetrahydrocannabinol são seguras e toleradas por idosos frágeis com demência, sendo necessária a prática de mais experimentos com doses mais altas de THC.

Por meio de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, Elsen *et al.* (2015) investigaram a eficiência e segurança do tetrahydrocannabinol oral de baixa dose no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos associados à demência (NPS). Durante três semanas, pacientes com DA ou demência vascular ou mista receberam 1,5 mg de tetrahydrocannabinol ou placebo combinado 3 vezes ao dia. Portanto, o tetrahydrocannabinol de 4,5 mg por dia não apresentou benefícios no NPS, no entanto, foi bem tolerado, o que contribuiu bastante para as escassas evidências científicas do tetrahydrocannabinol no tratamento da demência. Ademais, os participantes apresentaram eventos adversos leves.

O estresse oxidativo é apresentado como um fator que contribui para a DA. Desse modo, Raja *et al.* (2020) investigaram a atividade antioxidante do canabidiol e do Δ^9 -tetrahydrocannabinol, por meio de um modelo de estresse oxidativo *in vitro* de células SY-SH5Y neurais diferenciadas. As condições patológicas da doença de Alzheimer foram imitadas *in vitro*. Foi mostrado que o tetrahydrocannabinol obteve um alta potência para conter o estresse oxidativo, entretanto, o canabidiol não apresentou atividade antioxidante notável. Outrossim, o extrato de Cannabis apresentaram atividade antioxidante, dependendo da proporção de canabidiol e tetrahydrocannabinol usada.

O comprometimento cognitivo, como perda de memória e dificuldades para realizar e completar tarefas é uma condição característica de pessoas acometidas com Alzheimer. Nesse viés, Coles *et al.* (2020) elaboraram uma pesquisa com camundongos transgênicos APPxPS1 fêmeas de 12 meses de idade, que possuíam deficiências cognitivas. Foi demonstrado que administração de uma dose média de 5 mg/kg de canabidiol reverteu novos déficits de reconhecimento de objetos nesses camundongos. Destarte, os autores evidenciaram que o canabidiol de dose média provavelmente tem ação terapêutica para o tratamento de deficiências comportamentais presentes em pacientes acometidos com Alzheimer.

As células-tronco mesenquimais (MSCs) mostram-se como uma ferramenta promissora para o tratamento de diversas doenças, como a DA. Nesse sentido, Libro *et al.* (2016) avaliaram se o pré-tratamento com canabidiol na concentração 5 μ M, modulava o perfil transcricional de células-tronco mesenquimais derivadas da gengiva (GMSCs), visando melhorar o potencial terapêutico dessas células. Foi constatado que o pré-tratamento com canabidiol foi capaz de

impedir a expressão de proteínas envolvidas na etiopatogenia da doença de Alzheimer, como a fosforilação de tau e produção de beta-amiloide em GMSCs. Portanto, os autores acreditam que o GMSCs com o canabidiol pode ser útil para prevenir ou atenuar o início da doença de Alzheimer.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista as limitações para o tratamento da doença de Alzheimer, torna-se essencial a procura de novas alternativas terapêuticas, que apresentem eficácia, poucos efeitos colaterais e que sejam de baixo custo.

Portanto, diante das análises dos artigos, observou-se que canabinoides como o canabidiol e tetrahydrocannabinol apresentam ação terapêutica na doença de Alzheimer, evidenciando que *Cannabis sativa* e seus derivados são promissores no tratamento dessa patologia. Foi mostrado que esses fitocanabinoides foram capazes de combater o acúmulo de proteínas tau e beta-amilóide no cérebro, proteínas envolvidas na etiopatogenia da DA.

O canabidiol e tetrahydrocannabinol demonstraram ação neuroprotetora, visto que foram capazes de combater o estresse oxidativo, elemento que contribui na fisiopatologia de várias doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Ademais, o uso desses canabinoides em doses baixas foi bem tolerado e apresentou eventos adversos leves e mínimos, o que demonstra que o tratamento com *Cannabis sativa* pode ser seguro. Nesse sentido, foi apresentando melhorias nas funções cognitivas e na memória, por meio do uso do canabinoides.

Percebe-se que apesar de grande parte dos estudos apresentarem resultados satisfatórios em relação a Cannabis como uma possível alternativa terapêutica para pacientes acometidos com Alzheimer, estes estudos ainda são limitados. Desta maneira, tornando-se necessário investigações mais amplas, principalmente ensaios clínicos que acompanhem o uso da Cannabis a longo prazo, como também que avaliem os efeitos e eficácia em doses maiores, visando dessa maneira garantir segurança do uso de *Cannabis sativa* em portadores de Alzheimer, além de manter atualizado o acervo científico sobre o tema em questão.

REFERÊNCIAS

AHMED, A.I.A *et al.* Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in elderly patients with dementia. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 232, n. 14, p. 2587-2595, 2015.



ALALI, S. *et al.* Cannabidiol Inhibits Tau Aggregation In Vitro. **Cells** , v. 10, n. 12, p. 3521, 2021.

ARAÚJO, G. C. **Uso de cannabis para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer: revisão narrativa.** 2021. 26 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Curso de Enfermagem, Escola de Ciências Sociais e Saúde, Goiânia, 2021.

BLOOMFIELD, M.A.P *et al.* The effects of acute cannabidiol on cerebral blood flow and its relationship to memory: an MRI study with arterial spin labeling. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 9, p. 981-989, 2020.

CARNEIRO, D. A. **Uso medicinal de cannabis sativa.** 2018. 45 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Curso de Direito, Unievangélica, 2018.

CARVALHO, L. C.; MELO, L. B. Tratamento da doença de Alzheimer com o canabidiol. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da Fait**, n. 2, 2020.

COLES, M. *et al.* Medium-Dose Chronic Cannabidiol Treatment Reverses Object Recognition Memory Deficits of APPSwe/PS1 Δ E9 Transgenic Female Mice. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 1683, 2020.

ELSEN, G. A. V. D *et al.* Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: a randomized controlled trial. **neurology**, v. 84, n. 23, p. 2338-2346, 2015.

FARIA, D. P. *et al.* Cannabidiol treatment improves glucose metabolism and memory in the mouse model of streptozotocin-induced Alzheimer's disease: a proof-of-concept study. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 3, p. 1076, 2022.

FILHO, M. F. A. C. *et al.* Marcelo Ferrari 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.

LIBRO, R. *et al.* Cannabidiol modulates the expression of genes related to Alzheimer's disease in mesenchymal stem cells. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 1, p. 26, 2016.



LOBO, L. A. C.; RIETH, C. E. Saúde mental e Covid-19: uma revisão integrativa da literatura. **Saúde em debate**, v. 45, p. 885-901, 2021.

LUCAS, C. O.; FREITAS, C.; MONTEIRO, M. I. A doença de Alzheimer: características, sintomas e intervenções. **Psicologia. PT O Portal dos psicólogos**, p. 1-15, 2013.

MORAES, P. Z.; FUKUSHIMA, A. R.; NICOLETTI, M. A. Revisão integrativa: verificação da eficácia/efetividade da Cannabis medicinal e dos derivados canabinóides na Doença de Alzheimer. **Revista Fitos**, v. 16, n. 1, p. 120-141, 2022.

NUNES, G. M. *et al.* Uso de Cannabis no tratamento de idosos com Alzheimer. **Revista Longevidade**, n. 11, p. 15-21, 2021.

PESSOA, D. O. C.; LIRA, I. V.; SIQUEIRA, L. P. Cannabis Sativa: uma revisão integrativa dos aspectos farmacológicos, toxicológicos e terapêuticos. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 15, 2021.

RAJA, A. *et al.* Attenuation of Oxidative Stress by Cannabinoids and Cannabis Extracts in Differentiated Neuronal Cells. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 13, n. 11, p. 328, 2020.

RIBEIRO, C. F. **Doença de Alzheimer: a principal causa da demência nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores**. 2010. 60 f. Monografia (Especialização) - Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

SANTOS, K. C. S. **O uso da Cannabis sativa na epilepsia: uma revisão**. 2021. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro Universitário AGES, Paripiranga, 2021.

SCHUBERT, D. *et al.* Eficácia dos canabinóides em uma plataforma de triagem pré-clínica de drogas para a doença de Alzheimer. **Neurobiologia molecular**, v. 56, n. 11, p. 7719-7730, 2019.