O USO DO CANABIDIOL COMO TRATAMENTO PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

Lisandra Maria Ocroche e Silva[1], Maria Eduarda Gomes Alves[1], Mariana Barbi Rocha Cunha[1], Rubia Flayane Olivieri[1], José Eduardo Pandini Cardoso Filho.[2]

1 Acadêmicas do Curso de Farmácia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA) - Rua Oswaldo Cruz, 277 – CEP 11045-907, Boqueirão, Santos – SP, Tel.: (13) 3202-7100.

2 Farmacêutico, Professor Doutor do Curso de Farmácia da Universidade Santa Cecília (UNI- SANTA) - Rua Oswaldo Cruz, 277 – CEP 11045-907, Boqueirão, Santos – SP, Tel.: (13) 3202- 7100.

Resumo: A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva sem tratamento definitivo. É caracterizada pela deterioração cognitiva e da memória, comprometimento gradual e de alterações comportamentais. O Canabidiol possui propriedades variadas, incluindo ativi- dades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Além disso, indícios preliminares de estudos sugerem que seu uso pode melhorar sintomas como agitação e distúrbios do sono. To- davia, há espaço significativo no conhecimento dos mecanismos exatos pelos quais o CBD desempenha seus efeitos neuroprotetores, bem como em relação à sua eficácia e segurança a longo prazo nos pacientes. Este trabalho tem como finalidade realizar um estudo de revisão bibliográfica sobre o CBD como um potencial terapêutico para o Alzheimer. Realizou-se um levantamento bibliográfico em bases de dados utilizando descritores em português, inglês e espanhol para a obtenção de estudos pertinentes ao tema, utilizando-se as bases PUBMED, BVS, e SCIELO, no período de 2006 a 2024. Os resultados demonstraram que o CBD reverte e previne o desenvolvimento de déficits cognitivos fornecendo e validando abordagens que o CBD e possivelmente as combinações CBD-THC (delta-9-tetra-hidrocanabinol) são candidatos válidos para novas terapias contra a DA. Estudos futuros deverão explorar o potencial a longo prazo do CBD avaliando os mecanismos subjacentes aos efeitos terapêuticos mencionados e garantindo o cumprimento regulatório das legislações vigentes. Embora haja evidências preli- minares promissoras, são necessários estudos clínicos adicionais visando desenvolver aborda- gens mais eficazes para o tratamento dessa doença neurodegenerativa.

Palavras-chaves: Alzheimer; Canabidiol; CBD; Neuroproteção; Sistema Endocanabinoide.

THE USE OF CANNABIDIOL AS A TREATMENT FOR ALZHEIMER'S DISEASE

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition with no definitive treatment. It is characterized by cognitive and memory deterioration, gradual impairment, and be- havioral changes. Cannabidiol has various properties, including antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective activities. Additionally, preliminary evidence from studies suggests that its use may improve symptoms such as agitation and sleep disturbances. However, there is signif- icant room for understanding the exact mechanisms by which Cannabidiol exerts its neuropro- tective effects, as well as its long-term efficacy and safety in patients. This study aims to con- duct a literature review on Cannabidiol (CBD) as a potential therapeutic for Alzheimer's dis- ease. A bibliographic survey was conducted in databases using descriptors in Portuguese, Eng- lish, and Spanish to obtain relevant studies on the topic, utilizing the PUBMED, BVS, and SCIELO databases, covering the period from 2006 to 2024. The results demonstrated that CBD reverses and prevents the development of cognitive deficits, providing and validating ap- proaches that CBD, and possibly CBD-THC (delta-9-

tetrahydrocannabinol) combinations, are valid candidates for new therapies against AD. Future studies should explore the long-term potential of CBD by evaluating the underlying mechanisms of the mentioned therapeutic effects and ensuring regulatory compliance with current legislation. Although there is promising pre- liminary evidence, additional clinical studies are necessary to develop more effective ap- proaches for the treatment of this neurodegenerative disease.

Keywords: Alzheimer; Cannabidiol; CBD; Neuroprotection; Endocannabinoid System.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma forma comum de demência que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Descrita pela primeira vez pelo médico alemão Alois Alzheimer em 1906. A compreensão dos aspectos fisiológicos do Alzheimer é crucial para desvendar os me- canismos subjacentes a essa doença neurodegenerativa debilitante. É caracterizado pela perda progressiva de células nervosas no cérebro, resultando em declínio cognitivo e funcional. Em- bora a causa exata ainda não seja totalmente compreendida, várias características fisiológicas estão associadas ao seu desenvolvimento e progressão.[1]

Os aspectos fisiológicos do Alzheimer envolvem uma complexa interação de eventos que incluem a formação de placas de beta-amiloide, são aglomerados de fragmentos de proteí- nas beta-amiloide que se acumulam entre as células nervosas no cérebro, normalmente encon- tradas no portador de Alzheimer e emaranhados neurofibrilares, neuroinflamação, disfunção do sistema colinérgico e outros processos neurodegenerativos. O entendimento desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes para essa doença devastadora.[1]

O diagnóstico clínico é estabelecido mediante uma análise detalhada, principalmente dos aspectos cognitivos modificados e da limitação funcional do indivíduo. Dado o caráter pro- gressivo da condição, que atravessa várias fases clínicas, a demência se manifesta quando as mudanças patológicas já se disseminaram. Compreender essa sequência cognitiva é fundamen- tal para uma avaliação clínica apropriada, sendo necessário empregar exames complementares, como biomarcadores, para alcançar um diagnóstico minucioso em casos atípicos ou de início precoce. Esses biomarcadores também auxiliam na identificação de pacientes que possam se beneficiar de abordagens terapêuticas posteriores direcionados à DA. Até então, o tratamento da DA é apenas para diminuir os sintomas, tanto comportamentais quanto cognitivos e procu- rando retardar

ao máximo a evolução, garantindo uma melhora na qualidade de vida, mas sem oferecer ainda a cura.[2]

Seu tratamento farmacológico se baseia principalmente na utilização de inibidores da enzima acetilcolinesterase (iAChE) e antagonistas do receptor de glutamato do tipo N-metil-D- aspartato (NMDA). Estes receptores desempenham um papel crucial na plasticidade sináptica, que é a capacidade das conexões entre neurônios (sinapses) de se fortalecer ou enfraquecer ao longo do tempo, em resposta a aumentos ou diminuições na sua atividade. Buscando, respectivamente, aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase, e reduzir a excitotoxicidade glutamatérgica.[3]

Sendo assim, vale ressaltar a importância de novos métodos de tratamento para o mal de Alzheimer que é uma doença que vem crescendo esporadicamente devido ao aumento da longevidade. Os medicamentos atuais são caros e muitas vezes inacessíveis, mesmo com a distribuição pelo SUS. Estudos têm demonstrado o potencial que o composto canabidiol tem no tratamento da DA.[3]

O Canabidiol (CBD) é uma substância da planta Cannabis sativa, não tem efeito psico- trópico e sua molécula atravessa livremente a barreira hematoencefálica, sendo uma estru- tura específica que envolve os vasos sanguíneos do sistema nervoso central e tem uma função metabólica importante, protegendo-o de substâncias potencialmente tóxicas.[4]

Nos últimos anos, um interesse crescente tem sido dedicado ao estudo dos canabinoides pelos seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e neuroprotetores. Diversos estudos mostram que alguns dos canabinoides reduzem o acúmulo de beta-amiloide e a inflamação do cé- rebro que ocorre na DA, além disso, pesquisas feitas em camundongos, previamente induzidos à DA, submetidos ao tratamento com canabidiol, demonstraram a redução de perda cognitiva e demência. Através de tal papel potencial dos canabinoides na atenuação da inflamação e na proteção dos neurônios em risco de danos, acredita-se no potencial apoio do mesmo no trata- mento da doença.[5]

O objetivo deste trabalho é apresentar o Canabidiol (CBD) destacando suas proprieda- des terapêuticas, mecanismos de ação e a segurança da sua aplicação clínica no

tratamento da DA, o comparando com as abordagens de tratamento convencionais atualmente disponíveis.

2. METODOLOGIA

O presente estudo adotou uma abordagem de revisão bibliográfica. A pesquisa teve iní- cio por meio das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde - BVS (https://bvsms.saude.gov.br/), Google Acadêmico (www.scholar.google.com.br), National Li- brary of Medicine - PubMED (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) e Scientific Electronic Library Online - SciELO (www.scielo.br), no período de 2006 a 2024. Nessas plataformas, foram rea- lizadas revisões literárias abrangendo artigos científicos, dossiês técnicos, livros específicos e monografias.

A metodologia empregada teve como objetivo descrever e discutir informações sobre o uso do Canabidiol como alternativa terapêutica no tratamento da DA. Foram utilizadas pala- vras-chave para orientar o levantamento bibliográfico, incluindo combinações de expressões e descritores em português e inglês, como "Alzheimer", "Canabidiol", "CBD", "Sistema Endoca- nabinóide" e "Neuroproteção".

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Doença de Alzheimer

Na população senil, a patologia que mais causa demência é a DA. Se trata de uma dis- função neurodegenerativa, que avança de maneira lenta e progressiva e, infelizmente é debili- tante e irreversível.[6,7]

É caracterizada pela morte neuronal na região cerebral, que é responsável pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral. Como demonstrado na figura abaixo.[1]

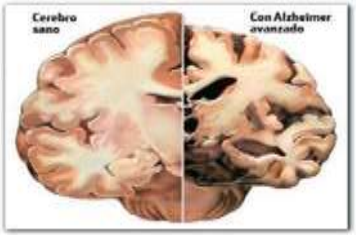

Figura 1 - Comparação de um cérebro saudável e um cérebro com Alzheimer avançado.[7]

Após 65 anos de idade, a grande maioria da DA aparece de forma esporádica, porém, uma pequena proporção (menos de 3%) possui um componente hereditário, conhecida como DA familiar. A DA familiar também é

conhecida como a forma genética, pois resulta de muta- ções no gene da proteína precursora de amiloide (APP), localizado no cromossomo 21 ou em genes das presenilinas PS1 (cromossomo 14) e PS2 (cromossomo 1), como observado na figura abaixo.[8]

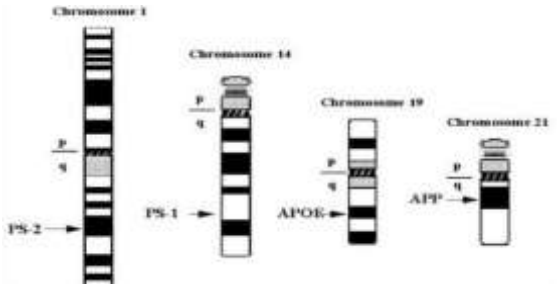

Figura 2 – Cromossomos DA.[7]

3.1.1 Etiologia

A expressão demência tem sua origem etimológica na palavra latina *"dementia"*, que denota a perda da capacidade mental. A demência é uma disfunção no funcionamento intelec- tual que se manifesta através de uma deterioração cognitiva, alterações na personalidade e afe- tividade, bem como dificuldades no reconhecimento das pessoas e desorientação, impactando assim a realização das tarefas diárias.[9,10]

A etiologia ainda não é totalmente reconhecida, sendo os fatores genéticos determinan- tes. De acordo com as evidências, metade da população idosa é afetada. O progresso da doença se dá através de proteínas do sistema nervoso central. Essas alterações levam à formação de fragmentos de proteínas tóxicas, que afetam os neurônios e o espaço entre eles. Como resultado, há uma progressiva perda de neurônios em regiões específicas do sistema nervoso central, como o hipocampo e o córtex cerebral. Essas áreas são essenciais para funções cognitivas como me- mória, linguagem, raciocínio e reconhecimento sensorial.[6]

3.1.2 Conceitos básicos sobre a DA (fisiologia)

A fisiopatologia da DA se dá pela deterioração gradual da memória e comprometimento cognitivo de um indivíduo. Este distúrbio manifesta um padrão degenerativo neuronal, provo- cado pelo acúmulo de placas β-amiloides e pela proteína tau hiperfosforilada, sendo dois prin- cipais marcadores patológicos da DA, presente nos interiores das células em certas regiões ce- rebrais. A hiperfosforilação da Tau presente no citosol durante estágios iniciais de degeneração neurofibrilar induz mudanças

conformacionais que precedem sua agregação, apresenta-se com estresse oxidativo, reatividade glial (região onde ocorre a morte de neurônios), inflamação neu- ronal e níveis reduzidos de acetilcolina devido à perda de neurônios colinérgicos. Estudos mos- traram que essa agregação da Tau é tóxica para as células, sua polimerização está associada à perda da atividade biológica essencial para promover a estabilidade e coesão dos microtúbulos. No entanto, a desfosforilação da Tau hiperfosforilada e dos filamentos helicoidais pareados faz com que a proteína recupere suas atividades biológicas normais.[11, 12]

A DA tem evolução progressiva e pode apresentar vários estágios de forma lenta e per- manente, ou seja, não existe qualquer método preciso que impeça o avanço da doença. Entre- tanto, no Brasil, existem centros de referências para doenças neurodegenerativas onde são dis- ponibilizados tratamentos paliativos multidisciplinar, com acesso a medicamentos cedidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a fim de retardar a evolução dos sintomas.[13]

A sobrevida média das pessoas afetadas pelo Alzheimer varia de 8 a 10 anos após o diagnóstico.[14] O quadro clínico geralmente divide-se em quatro estágios, conforme descrito na figura 3.

Estágios	Formas	Características
Estágio 1	Forma inicial	Alterações na memória, na personalidade e nas habilidades visuais e espaciais.
Estágio 2	Forma moderada	Dificuldade para falar, realizar tarefas simples e coordenar movimentos. Agitação e insônia
Estágio 3	Forma grave	Resistência à execução de tarefas diárias. Incontinência urinária e fecal. Dificuldade para comer. Deficiência motora progressiva.
Estágio 4	Terminal	Restrição ao leito. Mutismo. Dor à deglutição. Infecções intercorrentes.

Figura 3 – Estágios da sobrevida no Alzheimer.[13]

3.2 Histórico da cannabis

A Cannabis Sativa a muito tempo

conhecida como maconha, cânhamo, marijuana, ganja, etc; é uma espécie de planta originária da Ásia Central. Devido à resistência de suas fibras, o caule era destinado a fabricação de tecidos e cordas, as folhas, em contrapartida, eram usadas para fins medicinais e espirituais.[15]

De alguma forma, a história da maconha no Brasil está intimamente interligada desde a chegada das primeiras caravelas portuguesas em 1500. Não só as velas, mas também o cordame daquelas frágeis embarcações, eram feitas de fibra de cânhamo, como também é chamada a planta. Aliás, a palavra maconha em português seria um anagrama da palavra cânhamo, con- forme mostra a figura 4.[15]



Figura 4 – Anagrama com a palavra maconha.[15]

Segundo documento oficial do governo brasileiro (Ministério das Relações Exteriores, 1959): "A planta teria sido introduzida em nosso país, a partir de 1549, pelos negros escravos, como alude Pedro Corrêa, e as sementes de cânhamo eram trazidas em bonecas de pano, amar- radas nas pontas das tangas".[15]

Durante o século XVIII, o cultivo da maconha no Brasil era visto como uma preocupa- ção para a coroa portuguesa, mas contraditório a isso, o vice-rei recomendava o plantio de câ- nhamo por ser conveniente para a metrópole, onde no porto de Santos eram recebidas sacas de semente da planta.[15]

Com o decorrer do tempo o uso não terapêutico difundiu-se entre os negros escravos, alcançando também os indígenas brasileiros, que iniciaram o seu próprio cultivo. O uso estabe- lecido pelas classes menos favorecidas não chamava a atenção da classe média exceto pelo relato da rainha Carlota Joaquina, enquanto aqui viveu exercia o hábito de tomar o chá da ma- conha.[15]

Após a disseminação dos trabalhos do professor Jean Jacques Moreau, da Faculdade de Medicina de Tour, na França, e de diversos outros estudiosos, no Brasil noticiaram os efeitos hedonísticos da Cannabis, mas o uso medicinal foi aceito pela classe média.[15]

Em meados do século XIX, os efeitos comportamentais foram estudados e descritos. Juntamente desses estudos vieram as tentativas de isolar compostos ativos da planta, o primeiro composto canabinoide isolado foi o canabinol (CBN), seguido do canabidiol (CBD) em 1930 e

apenas em 1964 que o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) foi isolado e sua estrutura eluci- dada.[16]

3.3 Características da cannabis

De acordo com a sua classificação taxonômica, Cannabis é um gênero pertencente à família Cannabaceae, que está inserida no reino Plantae e é uma planta herbácea e dioica (possui sexos masculino e feminino separadamente). Crescem principalmente em regiões tropicais e subtropicais, porém, são resistentes às mudanças de temperatura e sua altura pode variar de 1,6 a 6 metros.[17]

Os taxonomistas dividiram esse gênero de planta em três principais espécies: *Cannabis sativa, C. indica e C. ruderalis.* Entretanto, a última espécie citada é pouco cultivada pois apre- senta um crescimento fraco e baixo teor de canabinoides.[18]

3.4 Canabinoides

Os efeitos do cânhamo ganharam forças quando as estruturas químicas dos compostos existentes na planta foram descobertas. O nome canabinoides foi atribuído devido ao fato de se ligarem aos receptores canabinoides (CB1 e CB2) presentes no sistema nervoso central (SNC). Podendo se dividir em "fitoconabinoide" e "endocanabinoide", um de origem vegetal e outro de origem endógena, respectivamente.[19]

O corpo humano produz compostos com ações parecidas aos fitocanabinoides, são co- nhecidas como endocanabinoides tendo como exemplo: 2-araquidonoilglicerol e Araquidonoil etanolamina (anandamida). Sendo assim, o cérebro produz uma espécie de "maconha natural" que não gera os mesmos efeitos observados em usuários de maconha.[20]

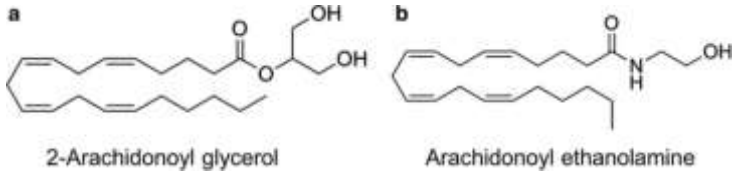

Figura 5 - Estrutura química dos endocanabinoides.[21]

A composição química da Cannabis sativa é complexa pois possui em média 400 com- postos, incluindo cerca de 60 canabinoides, sendo que os principais são o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), que é responsável pelos efeitos psicoativos, e o canabidiol (CBD). Os canabi- noides nas plantas são substâncias que apresentam uma estrutura carbocíclica com 21 átomos de carbono e geralmente formados por três aneis: ciclo-hexeno, tetra-hidropirano e benzeno. Os canabinoides contêm hidrocarbonetos oxigenados aromáticos e não contêm nitrogênio.[17]

O uso do canabidiol, de acordo com alguns estudos, não contém efeitos psicotrópicos e desta forma apresentando resultados positivos e amplo espectro de ações farmacológicas. O CBD não gera efeitos de euforia que o THC gera e ainda equilibra alguns efeitos adversos que o THC causa, por isso, se usa a combinação de CBD e THC em muitos métodos farmacológicos modernos.[22]

O canabidiol tem apresentado evidências terapêuticas em: DA, epilepsia, insônia, ansi- edade, inflamações, distúrbios do humor, psicoses, danos cerebrais e dores crônicas. Já o THC está em estudo para epilepsias, insônia, vômitos, espasmos, dor, glaucoma, asma, DA, doença de Parkinson, câncer neuronais e de bexiga, e possui efeitos já consagrados como antiemético, estimulante do apetite, analgésico e contra os sintomas de esclerose múltipla.[23, 24]

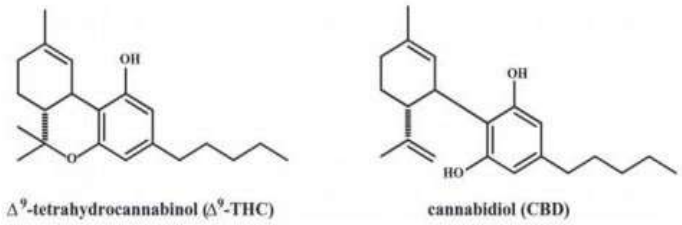

Figura 7 - Estrutura química dos fitocanabinoides.[23]

Em 2015, no Brasil, a ANVISA decidiu retirar o canabidiol da lista de substâncias pro- ibidas e inseriu na lista de substâncias controladas, desta forma, o CBD atualmente consta na lista C1 da Portaria n° 344, que se trata das listas de substâncias que necessitam de receita de controle especial. Já os medicamentos derivados da *Cannabis sativa* com concentração de, no máximo, 30 mg/mL de THC e CBD, foram incluídos na lista A3, se trata de substâncias psico- trópicas,

que requerem receita médica com notificação de receita "A". Em 2016, a ANVISA autorizou a importação, para uso médico pessoal, da planta e seus componentes, incluindo o THC, através da RDC 66/2016.[25]

3.5 Sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é um importante sistema de sinalização lipídica, no qual os endocanabinoides agem como ligantes naturais nos receptores canabinoides expressos em teci- dos mamíferos. Os agonistas dos receptores de canabinoides são muito heterogêneos e podem

ser divididos em quatro grupos, de acordo com a diferença em sua composição química e es- trutural: clássicos, não clássicos, aminoalquilindol e eicosanoides.[26]

O grupo clássico compreende os fitocanabinoides (Δ-9-tetra-hidrocanabinol [THC], ca- nabinol [CBN], canabidiol [CBD], entre outros) e seus análogos sintéticos. O grupo eicosanoide é constituído em sua maior parte pelos endocanabinoides

(araquidonoiletanolamina [ananda- mida ou AEA], 2-araquidonilglicerol [2-AG], entre outros), ligantes do sistema canabinoide produzidos pelas células humanas. Os demais grupos, não clássicos e aminoalquilindol, consis- tem em canabinoides sintéticos. Os protótipos de canabinoides endógenos são o 2-AG e a anan- damida ou AEA. Ambos são eicosanoides produzidos a partir de fosfolipídios contendo ácido araquidônico, como fosfatidilinositol 4,5-bifosfato e fosfatidiletanolamina, respectivamente. Esses ligantes têm funções complementares e divergentes. Enquanto o 2-AG é um agonista total em ambos os receptores canabinoides (CB1 e CB2), a anandamida exerce agonismo parcial.[26]

Os receptores canabinoides CB1 e CB2 são complexos de proteínas heterotriméricas, cada um constituído por três subunidades distintas, que se ligam à proteína G. Sua distribuição ocorre tanto na periferia quanto no sistema nervoso central (SNC). No entanto, a predominância de CB1 está observada no SNC, especialmente em terminações nervosas pré-sinápticas, en- quanto CB2 é mais comumente encontrado em células do sistema imunológico. Os dois recep- tores são ativados por moléculas lipofílicas produzidas naturalmente pelo organismo. Além disso, tanto CB1 quanto CB2 são associados a diversos tipos de canais iônicos na membrana celular, incluindo canais de potássio retificadores internos e canais de cálcio específicos.[26]

Outros endocanabinoides menos conhecidos incluem dopamina N-araquidonoil (NADA) e o éter glicerol 2-araquidonoil (noladina), ambos se ligam fortemente ao CB1. Ade- mais, a etanolamina araquidonoil (virodamina) foi identificada como agonista total do CB2 e possui atividade antagônica no CB1.[26]

Os canabinoides externos, que incluem tanto os fitocanabinoides naturais quanto os ca- nabinoides sintéticos, são compostos isolados da planta de cannabis, totalizando mais de 100 produtos químicos, sendo o THC e o CBD os mais comuns e amplamente utilizados. Enquanto o THC demonstra uma forte afinidade pelos receptores CB1 e CB2, o CBD mostra uma prefe- rência maior pelo CB2. Ademais, o CBD é conhecido por seus efeitos anti-inflamatórios, que podem modular a dor, e por sua capacidade de atenuar os efeitos adversos do THC na memória,

humor e cognição. Além dos neurotransmissores que funcionam como ligantes para os recep- tores canabinoides, a família endocanabinoide também inclui enzimas envolvidas na síntese e degradação desses ligantes.[26]

No SNC, endocanabinoides são sintetizados sob demanda no neurônio pós-sináptico, em resposta ao aumento no influxo de Ca^{2+} intracelular, e liberados na fenda sináptica, onde ativam CB1. Como consequência, no neurônio pré-sináptico ocorre redução do influxo de Ca^{2+}, resultando em uma menor liberação de neurotransmissores, representado na figura abaixo.[27]

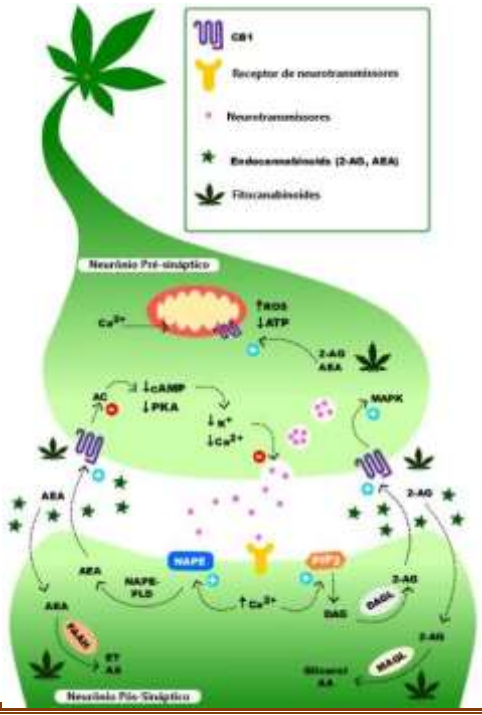

Figura 9 - Sistema Endocanabinoide.[27]

Até o momento, foram identificados dois tipos de receptores com distribuição tecidual e mecanismos de sinalização distintos para os canabinoides, distribuídos na superfície de diver- sas células do organismo humano.[28]

Os receptores CB1, que incluem os subtipos CB1A e CB1B, estão predominantemente localizados no Sistema Nervoso Central (SNC). Especificamente no cérebro, os receptores CB1 são expressos principalmente em regiões relacionadas à coordenação motora e movimento (ce- rebelo, gânglios da base e substância negra), atenção e funções cognitivas complexas (córtex cerebral), aprendizagem, memória e emoções (amígdala e hipocampo). Além disso, os recep- tores CB1 também estão presentes em menor extensão em alguns órgãos e tecidos periféricos, como glândulas endócrinas, leucócitos, baço, coração e partes dos sistemas reprodutivo, uriná- rio e gastrointestinal. Os mesmos têm a capacidade de reduzir a atividade das células neuronais e interferir na liberação de vários neurotransmissores, incluindo serotonina, ácido gama-ami- nobutírico (GABA), acetilcolina, dopamina, histamina, glutamato e noradrenalina, a fim de proteger o SNC de superestimulação ou super inibição causada por outros neurotransmissores.[28] Os receptores CB2 demonstram potentes efeitos anti-inflamatórios, modulando a liberação de citocinas, são encontrados principalmente nas células do sistema imunológico e células hematopoiéticas, embora tenha sido detectada no cérebro há pouco tempo em baixas concen- trações, especialmente em células microgliais. As células microgliais podem aumentar a ex- pressão dos receptores CB2 no cérebro, como mecanismo compensatório em eventos danosos.[28] Ambos os tipos de receptores pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), que, após a ligação e sinalização do agonista canabinoide, exercem um efeito ini- bitório na atividade da adenilato ciclase. Isso resulta na inibição da conversão de adenosina trifosfato cíclico (ATP) em cAMP, um importante mensageiro secundário celular envolvido nos mecanismos de transdução de sinal, ativando a proteína quinase A (PKA). A sinalização dos receptores CB1 e CB2 leva à ativação subsequente das

proteínas quinases ativad as por mitógeno (MAPK), como p44/42, p38 e c-JUN amino terminal quinase, que podem regular fatores de transcrição nuclear. Além disso, sua ativação está intimamente relacionada à regula- ção dos canais iônicos, inibindo os canais de cálcio e ativando os canais de potássio.[29]

Há um aumento nas evidências que sustentam a existência de receptores canabinoides adicionais (não CB1 e não CB2), tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, identi- ficados em estudos com camundongos que foram geneticamente modificados para não expres- sarem os receptores CB1 e CB2. De fato, algumas ações de determinados ligantes canabinoides parecem ser mediadas por outros receptores, como o receptor potencial transitório de vaniloide tipo 1 (TRPV1), o receptor acoplado à proteína G 55 (GPR55), o receptor acoplado à proteína G 18 (GPR18), o receptor acoplado à proteína G 119 (GPR119) e o receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina subtipo 1A (5-HT1A), como demonstrado na figura a seguir.[30, 31]

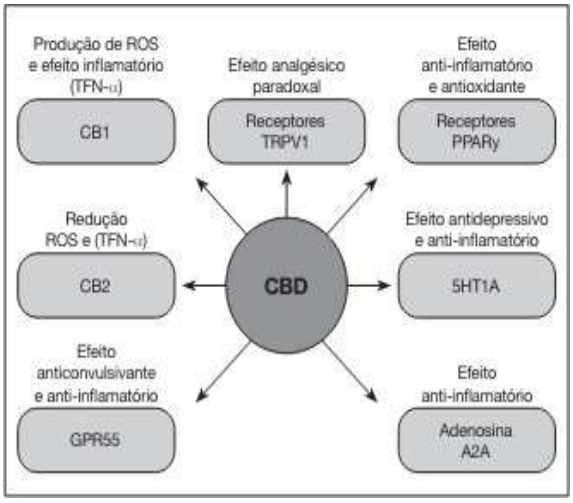

Figura 10 – Principais efeitos do canabidiol em diversos receptores de membrana.[26]

Um receptor não CB1/CB2, que demonstra afinidade com os canabinoides, é o receptor transitório vaniloide do tipo 1 (TRPV1), também conhecido como receptor de capsaicina. Este canal de cátions não seletivo está presente em neurônios sensoriais da pele, do coração, dos vasos sanguíneos e dos pulmões, desempenhando um papel essencial na transmissão e na mo- dulação da dor através dos neurônios sensoriais primários aferentes e perivasculares. Além disso, outros receptores têm sido identificados como participantes na transdução dos sinais ca- nabinoides, tais como os receptores ativados por proliferadores de

peroxissomos (PPAR), o receptor de proteína G 55 (GPR55), bem como os receptores nicotínicos, serotoninérgicos (5- HT1A) e adenosina A2A.[26]

3.6 Tratamento Farmacológico

À medida que se avança a medicina, conseguimos compreender cada vez melhor como ocorre a degeneração neurológica, podendo assim, buscar avanço farmacológico para melhorar o tratamento paliativo. Porém, por conta da complexidade da patologia da DA, o desenvolvi- mento de novos fármacos é um grande desafio para a indústria farmacêutica e para a ciência, visto que esses medicamentos necessitam ultrapassar a barreira hematoencefálica, uma vez que os fármacos são filtrados pela mesma, afetando a biodisponibilidade de medicamentos neuro terapêuticos.[32]

A indústria farmacêutica juntamente com centros de pesquisa, estão abordando o uso do canabidiol como tratamento para doenças neurodegenerativas, uma vez que esse ativo tem pro- priedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras.[32]

Com o objetivo de ser favorável na estabilização do comprometimento cognitivo, com- portamental e alteração das manifestações da patologia, o tratamento necessita ser multidisci- plinar, considerando os sinais e sintomas da DA.[33]

Segundo um estudo, *in vivo*, realizado em camundongos, o CBD apresenta resultados na redução da inflamação, acúmulo de oxigênio e declínio das células cerebrais, já que elas mostram um ligeiro declínio e destruição em pacientes portadores de DA.[34]

O CBD tem capacidade de reproduzir alterações causadas pela DA em ambiente labo- ratorial. Quando aplicado nessas condições demonstra habilidade de reverter e/ou impedir a progressão da doença.[34]

De acordo com o estudo realizado por Watt (2017), foram injetados nos camundongos via intrahipocampo com “human Aβ42”, que é uma forma específica de proteína beta-amiloide, e tratados diariamente com injeções intraperitoneais de CBD variando as dosagens de 2,5 ou 10 mg/Kg por sete dias. Os achados desse estudo evidenciaram que o CBD inibiu de forma dose-dependente o mRNA da proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e a expressão da mesma, sendo esta, o marcador mais conhecido de astrócitos, que são células gliais do SNC e o seu mau funcionamento está relacionado com doenças

neurodegenerativas, e uma das características pri- mordiais da gliose reativa. Com intuito de conhecimento, a gliose é um fenômeno que ocorre no sistema nervoso central causando danos teciduais relacionadas a hiperplasia e/ou hipertrofia da micróglia e astrócitos.[3,8]

Portanto, resultou-se que o CBD foi capaz de mostrar redução da gliose reativa induzido por Aβ42 e a expressão da enzima óxido nítrico sintase induzida (iNOS) e da interleucina-1β (IL-1β) e a liberação relacionada de NO (óxido nítrico) e interleucina-1 β, das quais são subs- tâncias ativas liberadas pela micróglia, estimuladas por Aβ e reconhecidas como moduladores de dano neuronal.[8]

A IL-1β participa do ciclo das citocinas associadas à neurodegeneração, à síntese e pro- cessamento de APP (Amyloid Precursor Protein), também à ativação de astrócitos e à super expressão de iNOS e à superprodução de NO. Estudos in vitro sugerem que o CBD apresenta redução na expressão da enzima iNOS e a liberação de NO que está associado ao papel na hiperfosforilação da tau e mostrando a capacidade do CBD de moderar a gliose reativa que pode ser decorrente de sua ação como agonista inverso no receptor canabinoide 2 (CB2), sus- peito de estar envolvido na gliose reativa.[8]

3.7 Legalização do canabidiol no Brasil

Aprovado pela comissão especial da Câmara dos Deputados em 8 de abril de 2024, o parecer favorável ao Projeto de Lei 399/15 marca um avanço significativo no debate sobre a legalização do cultivo da *Cannabis sativa* no Brasil, restrito a fins medicinais, veterinários, científicos e industriais. O substitutivo apresentado pelo relator, deputado Luciano Ducci (PSB-PR), em relação ao texto original do deputado Fábio Mitidieri (PSD-SE), além disso, foi o ponto de partida para a aprovação.[35]

O processo legislativo, marcado por intensos debates e um desempate decisivo pelo re- lator, refletiu um embate equilibrado entre 17 votos favoráveis e 17 contrários. Apesar do cará- ter conclusivo da comissão especial, o texto ainda será submetido a análise em Plenário, após recurso.[35]

O parecer aprovado estipula regras para o cultivo, limitando-o a pessoas jurídicas, como empresas e associações de pacientes, excluindo o cultivo individual. Além disso, proíbe expli- citamente produtos derivados da planta para consumo direto, como cigarros e chás, assim como referenciado na figura

abaixo.[35]



Figura 11 - Medicamentos feitos com cannabis sativa.[35]

Dentre os ajustes no parecer final, destaca-se a inclusão de uma linha de crédito desti- nada a associações de pacientes, visando a adaptação às exigências da futura lei, conforme pro- posto pela deputada Talíria Petrone (Psol-RJ).[35]

Atualmente, a Lei Antidrogas proíbe em todo o território nacional o plantio, a cultura, a colheita e a exploração de vegetais e substratos dos quais possam ser extraídas ou produzidas drogas, com exceção para aquelas plantas de uso exclusivamente ritualístico religioso e no caso de fins medicinais e científicos.[35]

Autoridade sanitária dos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) apro- vou produtos oriundos da *Cannabis sativa*. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sani- tária (Anvisa) não classifica esses itens como medicamentos, mas autoriza a importação com receita médica e poderá avaliar a fabricação no País.[35]

Segundo estudos, a *Cannabis* apresenta resultados no tratamento de epilepsia, autismo, Alzheimer, Parkinson, dores crônicas e câncer, entre outras situações. Familiares relatam que os medicamentos reduzem a frequência de convulsões em crianças de dezenas de eventos por dia para um ou dois por semana.[35]

A controvérsia em torno do projeto

reflete posicionamentos divergentes quanto aos be- nefícios e riscos associados à legalização do cultivo da Cannabis. Enquanto alguns defendem o acesso amplo a tratamentos mais acessíveis, outros questionam os potenciais impactos na segu- rança pública e o alcance do projeto.[35]

Com o avanço do debate, é evidente a necessidade de encontrar um equilíbrio entre o acesso a tratamentos eficazes e os potenciais riscos associados à legalização do cultivo da Can- nabis, estabelecendo regulamentações claras e garantindo o acompanhamento rigoroso dos re- sultados e impactos da futura legislação.[35]

4. CONCLUSÃO

A DA teve uma alta crescente no número de casos, especialmente devido ao aumento da expectativa de vida. Os tratamentos atuais são caros e muitas vezes inacessíveis, mesmo com a distribuição pelo SUS. Além dos medicamentos convencionais, estudos têm demonstrado o enorme potencial terapêutico do canabidiol na recuperação da memória, melhora na cognição e comportamento, agindo como um protetor do sistema nervoso e limitando o processo neuro- degenerativo associado à DA.

Ademais, a utilização do canabidiol para o tratamento da DA emerge como uma alternativa promissora, porém, ainda sujeita a extensa investigação e acompanhamento clínico para estabelecer sua real eficácia nesse contexto. Os estudos utilizados como base nessa revisão integrativa oferecem uma base sólida para a investigação futura, sugerindo que o CBD e as combinações CBD-THC podem desempenhar um papel crucial na terapia da DA. No entanto, é crucial realizar mais estudos, para compreender completamente o potencial terapêutico e os efeitos a longo prazo do CBD.

Contudo, embora ainda haja muito a ser descoberto, o uso do canabidiol na DA representa uma área promissora de pesquisa que poderia oferecer novas esperanças para pacientes e suas famílias. É fundamental que continuemos a investigar o potencial terapêutico do CBD e suas possíveis combinações, visando desenvolver abordagens mais eficazes e acessíveis para o tratamento dessa doença neurodegenerativa.

5. REFERÊNCIAS

1. SERENIKI A., et al. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos; 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rprs/a/LNQzKPV KxLSsjbTnB- Cps4XM/?lang=pt. Acesso

em: 14 abr. 2024.

2. MARGOT P. Envelhecimento Perturbado- a Doença de Alzheimer. Em: 2ª edição. Lusodidata; 2007. p. 25–86.

3. BARBOSA, M. *et al.* O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). 12 jul. 2020b. Disponível em: https://www.researchgate.net/publica- tion/343220546_O_uso_do_composto_de _Canabidiol_no_tratamento_da_doenca_d e_Alzhei- mer_revisao_da_literatura. Acesso em: 14 abr. 2024.

4. BARAÚNA, K. Avanços Farmacológicos Para O Tratamento/Retardo Da Doença De Alzheimer. Disponível em: http://ri.ucsal.br:8080/jspui/bitstream/p refix/1188/1/Avan%C3%A7os%20farmac ol%C3%B3gicos%20para%20o%20trata mento/retardo%20da%20doen%C3%A7a %20de%20alzheimer.pdf. Acesso em: 14 abr. 2024.

5. GIACOPPO S, MANDOLINO G, GALUPPO M, BRAMANTI P, MAZZON E. NIH [Internet]. Canna- binoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases; 19 nov 2014. Dis- ponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article s/PMC6271458/. Acesso em: 14 de abr.l 2024.

6. HERQUES, A.N. Inhibidores de la acetilcolinesterasa: potencial de los cannabinoides en el tra- tamiento de la enfermedad de Alzheimer.; jun 2017 [citado 18 ago 2024]. Disponível em: https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstrea ms/4c9abf34-51c6-46bc-a35b- fc97cada0daa/content. Acesso em: 14 abr. 2024.

7. ALONSO, M.H. Cannabinoides y la enfermedad de Alzheimer. 2019. 31 f. Monografia (Gra- duação) da Universidad de La Laguna Espanha,2019. Disponível em: https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/9 15/14724/Cannabinoides%20y%20la%20 enferme- dad%20de%20Alzheimer.pdf?sequence= 1. Acesso em: 14 abr. 2024.

8. WATT, G.; KARL, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. Frontiers in Pharmacology. v. 8, n. 20, p. 1 – 7, fev. 2017. Doi:https://doi.org/10.3389/fphar.2017.0002 0. Acesso em: 14 abr. 2024.

9. ARAÚJO CL de O, NICOLI JS. Uma revisão bibliográfica das principais demências que acome- tem a população brasileira. Kairós-Gerontologia [Internet]. 28º de janeiro de 2011. Disponível em: https://revistas.pucsp.br/index.php/kairos/ article/view/4872. Acesso em: 14 abr. 2024.

10. FiGUEIREDO, D; MARQUES, A.; BARBOSA A. Demência. E agora? 1a edição. Lusodidacta; 2016. 60–65 p.

11. SILVA, M. L. L. (2017). Relatório de Estágio e Monografia intitulada" Cannabis: uso tera- pêutico em doenças neurodegenerativas." (Doctoral dissertation, Universidade de Coimbra). Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/articl e/view/29889. Acesso em: 14 abr. 2024.

12. PAULA, Vanessa J. R. de; GUIMARÃES, Fabiana M.; FORLENZA, Orestes V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. Arquivos de Psiquiatria Clínica (São Paulo), 2009. Disponível em: https://www.sci- elo.br/j/rpc/a/8rY9xx4R3tPsNj7yxT9Y94 N/#. Acesso em: 01 set. 2024.

13. GATTO, C. Prevalência de sobrecarga em cuidadores de idosos assistidos na atenção básica de saúde. 2020. Disponível

em: https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/3601/1/ TCR_Ca- mila%20Gatto.pdf. Acesso em: 14 abr. 2024.

14. DIAS, M. D. Envelhecimento cognitivo e memória: a doença de Alzheimer em foco. Dispo nível em: https://repositorio.unisc.br/jspui/bitstream/11624/2578/1/M%C3%A1rcia%20De- nise%20Dias.pdf. Acesso em: 14 abr. 2024.

15. CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. Jornal brasileiro de psiquiatria, v. 55, n. 4,p. 314–317, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/xGmGR6mBsCFjVMx- tHjdsZpC/?lang=pt. Acesso em: 14 abr. 2024.

16. FONSECA, B.F; et al. Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. Revista Portuguesa de Farmacoterapia, Portugal, v. 11, n. 1, p. 21 – 31, maio 2019. Disponível em: https://doi.org/10.25756/rpf.v11i1.210. Acesso em: 14 abr. 2024.

17. CURENÕ, et al. Chemical characteristics, therapeutic uses, and legal aspects of the canna- binoids of cannabis sativa: A review. Braz Arch Biol Technol [Internet]. 2020 [citado 16 de março de 2024];63:e20190222. Disponível em: https://www.scielo.br/j/babt/a/vshCZ-MZdHpQRhMYwQ8WwVWq/?lang=en. Acesso em: 28 abr. 2024.

18. A EL SOHLY M, M RADWAN M, GUL W, CHANDRA S, GALAL A. PubMED [Internet]. Phytochem- istry of Cannabis sativa L; 25 jan 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28120229/. Acesso em: 28 abr. 2024.

19. HONÓRIO, KM. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. Quim Nova [Internet]. 2006 [citado 16 de março de 2024];29(2):318–25. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/LmPbLrC3DY6Z68BK6cMHPbf/. Acesso em: 28 abr. 2024.

20. PAMPLONA, F.A. 2014. Vista do Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis, Revistas.usp.br, disponível em: https://www.revistas.usp.br/revbiologia/arti- cle/view/109131/107636. Acesso em: 28 abr. 2024.

21. KIND, L; KURSULA, P. Structural properties and role of the endocannabinoid lipases ABHD6 and ABHD12 in lipid signalling and disease. 1 fev. 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-the-eCBs-2-arachidonoyl-glycerol-a-and-arachidonoyl-ethano- lamide-b_fig1_329757842. Acesso em: 28 abr. 2024.

22. Cebulski, F. Vista do Uso da Cannabis sativa no Tratamento de Doenças Neoplásicas: Uma Visão Biomédica [Internet]. Utp.br. [citado 16 de março de 2024]. Disponível em: https://interin.utp.br/index.php/GR1/article/view/1583/1338. Acesso em: 28 abr. 2024.

23. CURY, R.M.; SILVA, E.G., NASCIMENTO, F.P. O Sistema Endocanabinoide e o potencial terapêutico da Canabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Ini- ciação Científica. v. 7, n. 2, p. 148 – 170, 2020. Disponível em: https://periodicos.itp.ifsp.edu.br/index.php/IC/article/view/1733. Acesso em: 28 abr. 2024.

24. De ANDRADE, B.. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease. Front Pharmacol [Internet]. 2017;8. Disponível em: https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15051/1/TCC%20Final%20Beatriz.pdf. Acesso em: 14 abr. 2024

25. PENHA, EM, DAMASCENO D, CARDOSO S. Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics [Internet]. View of A Regulamentação de Medicamentos Derivados da Cannabis sativa no Brasil; [citado 18 ago 2024]. Disponível em: https://bjfs.org/bjfs/bjfs/article/view/767/2762. Acesso em: 25 abr. 2024.

26. MAGNO DA NÓBREGA MARINHO A, Wagner Gomes da Silva-Neto R. Scielo [Internet]. Anti-inflammatory effects of cannabinoids; 2 jun 2023. Disponível em: https://www.scielo.br/j/brjp/a/kJFVFMnvSMw9K5BpymRfNyC/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 15 abr. 2024.

27. SCHÖNHOFEN, P. Avaliação de possível efeito adverso do Canabidiol e derivados sintéticos durante e após o desenvolvimento neuronal: envolvimento do sistema endocanabinoide. 2018. 108 f. Tese (Doutorado) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018. Disponível em: https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/193639. Acesso em: 14 abr. 2024.

28. GIACOPPO S, GALUPPO M, CALABRÒ RS, D'ALEO G, MARRA A, SESSA E, BUA DG, POTORTÌ AG, DUGO G, BRAMANTI P, MAZZON E. Heavy metals and neurodegenerative diseases: an observa- tional study. Biol Trace Elem Res. 2014 Nov;161(2):151-60. doi: 10.1007/s12011-014-0094-**6.** Epub 2014 Aug 9. PMID: 25107328.

29. MACKIE, K.; HILLE, B. Anandamida, um canabinoide endógeno, inibe as correntes de cálcio como um agonista parcial em células de neuroblastoma N18. *Mol. Pharmacol.* 1993, *44*, 498–503. Disponível em: https://molpharm.aspetjournals.org/content/44/3/498. Acesso em: 14 abr. 2024.

30. BUCKLEY, NE Os ratos knockout do receptor canabinoide periférico: Uma atualização. *Br. J. Pharmacol.* 2008, *153*, 309–318. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965741/.
Acesso em: 7 maio. 2024.

31. Valverde, O.; Karsak, M.; Zimmer, A. Análise do sistema endocanabinoide usando camun- dongos knockout do receptor canabinoide CB1. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005, 117–145. Dis- ponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26573-2_4. Acesso em: 14 abr. 2024.

32. De SOUZA, P. Vista do O potencial terapêutico do Cannabidiol na doença de Alzheimer [Internet]. Com.br. Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/saude/arti- cle/view/12639/7332. Acesso em: 7 maio. 2024.

33. FIGUEIREDO Daniela; MARQUES, Alda; BARBOSA A. Demência. E agora? 1a edição. Lusodi- dacta; 2016. 60–65 p.

34. CARDOSO, S. CANABIDIOL: ESTADO DA ARTE E OS CAMINHOS PARA A REGUL
MENTAÇÃO NO BRASIL
FORTALEZA, [s.l.: s.n.], 2019. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/. Acesso em: 7 maio. 2024.

35. MACHADO R, SEABRA R. Câmara dos Deputados [Internet]. Comissão aprova proposta para legalizar no Brasil o cultivo de Cannabis sativa para fins medicinais Fonte: Agência Câmara de Notícias.; 8 jun 2021 [citado 7 maio 2024]. Disponível em: https://www.camara.leg.br/noticias/769630-COMISSAO-APROVA-PROPOSTA-PARA-LEGALIZAR-NO-BRASIL-O- CULTIVO-DE-CANNABIS-SATIVA-PARA-FINS-MEDICINAIS.