

USO DE CANABINOIDES COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

USE OF CANNABINOIDS AS ADJUVANT IN ALZHEIMER'S DISEASE TREATMENT

CAROLINA TEIXEIRA NOCETTI^{1*}, LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO^{2**}

1. Médica e Cientista com certificação americana ECFMG e experiência de 10 anos nos Estados Unidos. 2. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, coordenador de curso de pós-graduação *latu sensu* da Uningá - Centro Universitário Ingá, Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ e *Fellow of the American College of Cardiology* (FACC);

*Rua Maranhão, n. 54, Caputera, Arujá, São Paulo, Brasil. CEP: 07435-610. dracarolinanocetti@gmail.com

**Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. sintoniagrupo@uol.com.br

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma causa comum de demência em idosos, caracterizada por sintomas neuropsiquiátricos relacionados a alterações neuroanatômicas e bioquímicas no córtex cerebral. O tratamento medicamentoso tem pouca eficácia em estágios mais avançados da doença, o que leva à busca por recursos coadjuvantes. O sistema endocanabinoide tem ganhado grande destaque científico como alvo terapêutico no tratamento da doença de Alzheimer, sendo seus componentes altamente associados à fisiopatologia da doença. O objetivo deste estudo de atualização da literatura foi buscar evidências científicas sobre o potencial terapêutico do sistema endocanabinoide no tratamento da doença de Alzheimer. Foram consultadas as bases de dados SciELO, PubMed/ Medline e Cochrane Library, utilizando as seguintes palavras-chave: “*Cannabis sativa*”; “canabidiol”; “sistema endocanabinoide”; “canabinoide”; “doença de Alzheimer”. Foram considerados 87 artigos, entre revisões da literatura, estudos experimentais e estudos clínicos randomizados, duplo-cego e placebo-controlados. A modulação do sistema endocanabinoide apresentou alto potencial terapêutico, pois foi capaz de retardar a progressão da doença de Alzheimer, reduzindo a neuroinflamação, o acúmulo de proteína β -amiloide e a hiperfosforilação da proteína tau. Os efeitos neuroprotetores dos canabinoides favorecem a neurogênese, atenuam os sintomas neuropsiquiátricos e melhoram a memória, o comportamento e o aprendizado.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, sistema endocanabinoides, canabinoide, *Cannabis sativa*, canabidiol.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a common cause of dementia in the elderly, and it is characterized by neuropsychiatric symptoms related to neuroanatomical and biochemical changes in the cerebral cortex. Drug treatment has little efficacy in more advanced stages of the disease, which leads to the search for adjuvant therapeutic resources. The endocannabinoid system has emerged with great scientific prominence as a therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease since its components are highly associated with the pathophysiology of the disease. This study aims to update the literature about scientific evidence regarding the therapeutic potential of the endocannabinoid system in the treatment of Alzheimer's disease. SciELO, PubMed/Medline, and Cochrane Library

databases were consulted, using the following keywords: “*Cannabis sativa*”; “Cannabidiol”; “Endocannabinoid system”; “Cannabinoid”; “Alzheimer's disease”. Eighty-seven (87) articles were considered, among literature reviews, experimental studies, and randomized double-blind and placebo-controlled clinical trials. Modulation of the endocannabinoid system showed high therapeutic potential, as it was able to slow the progression of Alzheimer's disease by reducing neuroinflammation, the accumulation of β -amyloid protein, and hyperphosphorylation of the tau protein. Such neuroprotective effects of cannabinoids favor neurogenesis, attenuation of neuropsychiatric symptoms, and improvement of memory, behavior and learning.

KEYWORDS: Alzheimer disease, endocannabinoid system, cannabinoid, *Cannabis sativa*, cannabidiol.

1. INTRODUÇÃO

Doença de Alzheimer (DA)

A Doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa¹ relacionada à idade e definida pela redução de habilidades cognitivo-comportamentais² e funcionais³⁻⁵. É considerada uma das causas mais comuns de demência em idosos⁵⁻⁸, representando um grave problema econômico e social⁹. Dados epidemiológicos mostram que a DA afeta cerca de 36 milhões de pessoas ao redor do mundo¹⁰, com estimativas de que sua prevalência triplique até 2050^{3,11}. No Brasil, estima-se que 1 milhão de pessoas sofram dessa doença¹². A DA é frequentemente caracterizada por sintomas neuropsiquiátricos, como perda da memória, depressão, irritabilidade, agressão e agitação^{3,5}, que acometem 98% dos pacientes¹¹. Entre esses, as características mais comuns são inquietação excessiva, gritos e atividades motoras relacionadas à ansiedade (como o ato de torcer as mãos), insultos verbais, mordeduras e arremesso de objetos³. A ocorrência de um ou mais destes sintomas afeta consideravelmente a qualidade de vida do paciente e de seus familiares e cuidadores².

Fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA)

Exames histopatológicos *post-mortem* realizados a partir do córtex cerebral de pacientes com DA mostraram a presença de placas extracelulares (placas senis), formadas por agregados filamentosos de proteína β -amiloide (β A)^{4,13,14} e massas neurofibrilares intracelulares^{9,15}, compostas principalmente por proteína tau hiperfosforilada associada a microtúbulos^{5,12}. Essas formações proteicas ocorrem nas amígdalas cerebelosas, no hipocampo e no córtex entorrinal do lóbulo temporal. Além das alterações neuroanatômicas do córtex, ocorre ainda estresse oxidativo difundido no cérebro, neuroinflamação^{16,17}, desregulação de cálcio, disfunção mitocondrial¹² e alterações da transmissão colinérgica no hipocampo¹¹. A neuroinflamação é caracterizada pela ativação da micróglia⁶, em resposta à presença de proteína β A¹⁸, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias entre outras quimiocinas⁵. Há, ainda, a liberação de glutamato e de espécies reativas de oxigênio (EROs), alterações da homeostase do cálcio citosólico e da via Wnt, e ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B)¹⁹, que resultam em neurotoxicidade e aumentam ainda mais o dano cerebral^{5,14}.

Tratamento medicamentoso da Doença de Alzheimer (DA)

Entre as drogas usadas para o tratamento da DA, estão os inibidores da acetilcolinesterase, como a donepezila (Aricept[®])²⁰, a rivastigmina (Exelon[®]) e a galantamina (Razadyne[®])¹², além de antagonistas do receptor de NMDA, como o cloridrato de memantina¹⁰. Entretanto, de acordo com o estudo de meta-análise realizado por Birks (2006)²¹, envolvendo 13 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, sobre o uso de donepezila, rivastigmina e galantamina no tratamento de pacientes com DA, o tratamento medicamentoso possui efeito restrito, com pouca eficácia após 9 a 12 meses de uso. Outros tipos de medicamentos usados envolvem os antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, que provocam uma série de efeitos colaterais indesejados³ e podem estar associados ao aumento do risco de acidente vascular encefálico e morte²². É evidente a necessidade por recursos coadjuvantes capazes de reduzir os efeitos adversos das terapias farmacológicas convencionais², beneficiando assim os pacientes portadores de DA^{3,15}.

Sistema endocanabinoide (SEC)

Há alguns anos o sistema endocanabinoide (SEC) surgiu como potencial alvo terapêutico no tratamento de doenças neurodegenerativas^{10,23,24}, como a esclerose múltipla, a doença de Parkinson²⁵, a doença de Huntington²⁶ e a DA^{3,14,27}. O SEC consiste em uma rede complexa de receptores celulares e moléculas sinalizadoras, altamente expressas no cérebro e ativadas

por componentes canabinoides e seus derivados²⁸. A ativação do SEC leva à neuroproteção, reduzindo o dano neuronal, a inflamação, o estresse oxidativo e facilitando mecanismos de reparo intrínsecos⁴. Estudos mostraram os efeitos neuroprotetores modulados pelo SEC em doenças neurodegenerativas e neuroinflamatórias²⁸, a partir da ativação de receptores canabinoides ligados à proteína-G, sendo os mais comuns o receptor canabinoide do tipo 1 (CB₁) e o receptor canabinoide do tipo 2 (CB₂)^{3,28-30}.

Todas as células nervosas expressam receptores CB₁, que são extensamente disseminados no sistema nervoso (SN)^{6,31}, principalmente no sistema nervoso central (SNC), mais especificamente no hipocampo e no córtex cerebral^{28,32}. Essas estruturas, que são significativamente acometidas durante a progressão da DA, exercem um papel fundamental sobre as funções de memória e aprendizado. Os receptores CB₁ são encontrados em astrócitos, micróglia e oligodendrócitos, enquanto os receptores CB₂ estão presentes em células e órgãos do sistema imune e micróglia³³. De maneira geral, a ativação dos receptores canabinoides protege o hipocampo e os neurônios granulares cerebelares contra excitotoxicidade, hipóxia^{34,35} e privação de glicose³⁶.

Os efeitos benéficos decorrentes da ativação dos receptores canabinoides podem ser utilizados de maneira eficaz no tratamento da DA. Com base nessas informações, o objetivo desse estudo é evidenciar, a partir da revisão de estudos pré-clínicos (*in vivo* e *in vitro*) e clínicos, o potencial terapêutico do SEC no tratamento da DA.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esse artigo foi desenvolvido nas seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chave; 2) determinação dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos em bases de dados on-line; 3) categorização dos estudos, de acordo com as informações mais relevantes; 4) avaliação dos estudos com base na análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos dados analisados, contextualizando a teoria e avaliando a sua aplicabilidade; 6) escrita e revisão posterior.

A partir da revisão da literatura, surgiu a questão norteadora por meio da análise de trabalhos sobre o SEC e suas possíveis implicações terapêuticas no manejo da DA. Foram consultadas a bases de dados: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*; <https://www.scielo.org>); PubMed/Medline – NCBI (*National Center for Biotechnology Information*; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>); Cochrane Library (<https://brazil.cochrane.org/>); documentos oficiais/normativos da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária; <http://portal.anvisa.gov.br>), da OMS (Organização Mundial da Saúde; <https://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>), do FDA (*Food and Drug Administration*; <https://www.fda.gov/>), do CDC (*Centers for Disease*

Control and Prevention; <https://www.cdc.gov/>) e do NCHS (*National Center for Health Statistics*; <https://www.cdc.gov/nchs/>). As seguintes palavras-chave, assim como seus respectivos termos em inglês, foram utilizadas para busca e seleção dos artigos: doença de Alzheimer; sistema endocanabinoide; canabinoide; *Cannabis sativa*; canabidiol; Alzheimer disease; endocannabinoid system; cannabinoid; *Cannabis sativa*; canabidiol.

A relevância da presente revisão da literatura foi comprovada pelo número expressivo de artigos resultantes da busca nas bases de dados.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Modulação do sistema endocanabinoide (SEC)

Estudos realizados nas duas últimas décadas aumentaram o conhecimento sobre os componentes do SEC e seu funcionamento tanto em condições fisiológicas²⁶ quanto patológicas¹⁴. O SEC consiste de receptores canabinoides (especialmente CB₁ e CB₂)^{29,37}, ligantes endógenos e diversas enzimas responsáveis por sua síntese e degradação^{10,38,39}, sendo sua principal função relacionada à regulação da transmissão sináptica⁴⁰. Além dos receptores CB₁ e CB₂, os componentes canabinoides podem se ligar a outros tipos de receptores celulares, como o GPR55, os receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR α e PPAR γ), canais do tipo TRPV1 (receptor de potencial transitório do tipo vaniloide 1), receptores de acetilcolina⁴¹, dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico, glutamato, norepinefrina e peptídeos opioides^{42,43}.

No SNC, o receptor CB₁ acoplado à proteína G é o mais abundante³⁷, tanto em neurônios quanto em células da glia. Esse receptor possui importantes funções ligadas à cognição e memória, emoção, controle motor e percepção da dor⁴⁴. Os receptores CB₁ estão predominantemente localizados nas terminações neuronais e agem como moduladores da neurotransmissão excitatória ou inibitória¹⁴. Além do SNC, o CB₁ também pode ser encontrado no tecido periférico, no qual está envolvido no balanço energético, metabólico¹¹ e em mecanismos de reparo em resposta ao dano neuronal⁴⁵. Os receptores do tipo CB₂ estão localizados em células do sistema imune e modulam a migração celular e a liberação de citocinas⁴⁶. No SN, os receptores CB₂ são encontrados principalmente na micróglia¹⁴, mas em menor densidade no SNC, em comparação ao receptor CB₁⁴⁷.

Muito do conhecimento adquirido sobre os mecanismos do SEC é resultado de estudos farmacológicos realizados com diversos compostos canabinoides naturais e sintéticos^{11,48,49}. Entre os compostos naturais, os mais conhecidos são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)¹⁰, o principal composto psicoativo da planta *Cannabis sativa*⁴⁸, e o canabidiol (CBD)^{1,38}, que não apresenta a mesma psicoatividade¹⁹

que o THC e não produz efeito euforizante. Além desses, existem inúmeros outros canabinoides capazes de modular, por exemplo, a atividade do THC^{50,51}. O THC e o CBD são os principais compostos do Sativex[®], um medicamento amplamente utilizado no tratamento da espasticidade associada à esclerose múltipla⁴⁸.

A caracterização dos receptores CB₁^{52,53} e CB₂⁵⁴ permitiu a descoberta de canabinoides produzidos e liberados pelas próprias células nervosas. Os endocannabinoides são compostos lipídicos da família dos eicosanoides, derivados a partir da degradação da membrana fosfolipídica. Os endocannabinoides mais comuns são a anandamida (AEA; araquidonoiletanolamida), o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), o éter 2-araquidonil glicerílico (2-AGE), a virodamina e a N-araquidonildopamina^{39,55}. Uma vez sintetizados e liberados pelos neurônios, os endocannabinoides agem como neurotransmissores, capazes de se ligar e ativar receptores de membrana, sendo inativados por recaptação ou por degradação enzimática dentro das células²³. Diferentemente de outros neurotransmissores, eles podem agir como mensageiros retrógrados e não se acumulam no interior das vesículas sinápticas¹¹.

É interessante notar que o dano neuronal pode aumentar a produção de endocannabinoides, promovendo defesa do organismo contra a toxicidade. Sintetizada pela fosfatidiletanolamina existente na membrana celular e pela ação sucessiva de duas enzimas, a N-acetiltransferase e a fosfolipase D (PLD)⁴⁸, a AEA exerce sua função com base em dois processos, que determinam sua disponibilidade: o transporte da fenda sináptica para o interior da célula por difusão passiva; ou por um transportador seletivo e a hidrólise causada por dois sistemas enzimáticos: a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL). O 2-AG é o canabinoide endógeno mais abundante no encéfalo, cerca de 200 vezes mais concentrado do que a AEA. A formação de 2-AG é mediada pela fosfolipase C e pela diacilglicerol lipase (DAGL), também produzida sob demanda⁵⁶. Em contraste à AEA, a degradação do 2-AG é realizada principalmente pela MAGL³⁹. O aumento tônico do SEC, portanto, desempenha um papel neuroprotetor nos processos neurodegenerativos, sendo a homeostase cerebral e a sobrevivência neuronal promovidas pela ativação canabinoide¹⁴.

O sistema endocanabinoide (SEC) e a Doença de Alzheimer (DA)

O SEC tem sido associado à diversas condições patológicas relacionadas à idade, incluindo as alterações da plasticidade sináptica (memória e aprendizado), neuroinflamação e neurodegeneração²⁶, distúrbios do humor, comportamento, sono, função imune, função cardíaca, densidade e desenvolvimento ósseo, dor crônica⁵⁷, alterações motoras e balanço energético^{39,43,58}. Essas condições patológicas são observadas na DA,

fazendo com que o SEC se torne um importante alvo terapêutico para o tratamento desta doença^{11,59}.

Estudos experimentais demonstraram redução na expressão de receptores canabinoides no cerebelo, córtex cerebral, estruturas do sistema límbico, hipotálamo e hipocampo em ratos com DA, em comparação ao grupo controle⁶⁰⁻⁶². Um estudo demonstrou redução na ativação de receptores canabinoides nos gânglios basais de ratos com DA, sendo o núcleo entopeduncular (50%), a substância negra pars reticulada (45%), e a porção lateral dos núcleos putâmen e caudado (29%)⁶³ as regiões mais afetadas.

A partir de estudos *post-mortem* do córtex de pacientes com DA, alguns autores descrevem a redução da expressão de CB₁ em áreas corticais e em neurônios distantes às placas senis^{6,8,64}. Outros estudos não identificaram alterações na expressão, disponibilidade ou distribuição de CB₁ no córtex e hipocampo de pacientes com DA⁶⁵. Por outro lado, foi observado um significativo aumento da expressão de receptores do tipo CB₂, especialmente na micróglia ao redor das placas senis^{6,26,66}. Os níveis de expressão de CB₂ no tecido encefálico aumentam proporcionalmente em relação aos níveis de proteína β A das placas senis, sugerindo que a formação das placas extracelulares depende ou está associada à expressão de CB₂⁶⁷. Na DA, ambos os receptores canabinoides, CB₁ e CB₂, se encontram nitrosilados, o que pode comprometer o acoplamento de moléculas agonistas aos respectivos receptores na cascata de sinalização^{6,68}.

Uma análise lipidômica apontou para baixos níveis de AEA no córtex frontal de pacientes com DA, em comparação aos de indivíduos saudáveis⁶⁹. Ao mesmo tempo, níveis reduzidos de AEA se apresentaram inversamente proporcionais aos níveis de proteína β A, associados a déficits cognitivos no histórico dos pacientes. Essa relação sugere que a função cognitiva é afetada pela deficiência de AEA, que é regulada pelos níveis peptídicos de β A^{14,70}. Além disso, alterações da atividade enzimática relacionadas à síntese/degradação de endocannabinoides também têm sido observadas no cérebro de pacientes com DA⁷¹. Anteriormente, foi observado um aumento da atividade da enzima FAAH em células glias associadas à placa neurítica, bem como em células mononucleadas do sangue periférico. Esse evento pode contribuir para a degradação de AEA nas placas senis⁶⁶.

A superexpressão de FAAH favorece à progressão da DA, pois causa limitação da disponibilidade neuronal de AEA e aumento da concentração de moléculas pró-inflamatórias induzido pelos metabólitos da AEA, como o ácido araquidônico⁷⁰. Alterações na via de sinalização do 2-AG durante estágios tardios da DA, causadas pela redução do recrutamento de MAGL e por níveis aumentados de DAGL, promoveram o silenciamento das sinapses^{72,73}.

Evidências científicas (pré-clínicas e clínicas) das propriedades terapêuticas dos canabinoides na Doença de Alzheimer (DA)

A neurodegeneração é o denominador comum relacionado aos vários tipos de demência, especialmente quando ligada à DA. Diante disso, os efeitos neuroprotetores dos canabinoides podem representar uma importante ferramenta terapêutica na redução da progressão da doença^{2,74}. Nos últimos anos, o uso de canabinoides para o tratamento da DA ganhou importante espaço no debate científico^{75,76}, uma vez que a planta *Cannabis sativa* tem sido utilizada há séculos⁷⁷, especialmente na medicina oriental, para o tratamento de dor, depressão, distúrbios do sono e perda do apetite⁷⁸, condições essas comuns à população mais idosa¹⁰. Grande parte da evidência científica sobre as propriedades terapêuticas dos canabinoides foi obtida a partir de estudos experimentais, envolvendo modelos celulares e animais que mimetizam as alterações observadas na DA.

Estudos em modelos animais e culturas celulares

Vários estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que certos componentes canabinoides promovem neuroproteção contra a proteína β A e fosforilação da proteína tau^{13,79}, consideradas as principais características neuropatológicas da DA^{6,19,80}. Iuvone *et al.* (2004)¹⁹ destacaram o efeito neuroprotetor, antioxidante e antiapoptótico do CBD em cultura de células PC12 expostas à neurotoxicidade por β A. Foi identificada redução da produção de EROs e peroxidação lipídica, além de inibição da ativação da pró-caspase em caspase-3¹⁹. Em outro estudo, Ramirez *et al.* (2005)⁶ concluíram que o CBD promove inibição da função da micróglia *in vitro* e, ao mesmo tempo, previne déficit de aprendizado *in vivo*, em modelo experimental de DA⁶.

Grande parte dos efeitos do CBD envolvem mecanismos intracelulares ligados intimamente à fisiologia neuronal⁵¹. Em neurônios do hipocampo, por exemplo, o CBD estimula o aumento da concentração intracelular de cálcio via captação/liberação mitocondrial e ativação de canais de cálcio do tipo L (voltagem-dependentes). O CBD é capaz de reduzir significativamente o estresse oxidativo e nitrosativo e o dano neuronal promovido pelo depósito de proteína β A, atenuando a depleção da tirosina hidroxilase, os níveis de dopamina, GABA e a modulação da expressão de óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), diminuindo a produção de NADPH oxidase a partir de EROs⁸¹⁻⁸³. Rajesh *et al.* (2007)⁸⁴ observaram que o pré-tratamento com CBD atenuou a geração de superóxido mitocondrial induzido por alta concentração de glicose e ativação de NF- κ B, juntamente com a expressão de moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1 em células endoteliais de artéria coronariana humana. Esses resultados sugerem

que o CBD pode exercer um papel neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório desejável para o tratamento da DA⁵¹.

Alguns endocanabinoides, como a AEA, o 2-AG e o 2-AGE administrados diretamente sobre as culturas celulares, ou por meio do aumento de sua disponibilidade, a partir do uso de inibidores da recaptção de endocanabinoides, melhoraram a viabilidade neuronal após exposição a concentrações tóxicas de β A⁸⁵⁻⁸⁸. Esse efeito é dependente da ativação do receptor canabinoide CB₁ e da modulação da via de sinalização de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), ligadas à regulação da função celular (crescimento, mitose, sobrevivência e apoptose)⁸⁵. Outro estudo demonstrou que a administração de VDM11 (inibidor da recaptção de AEA) promoveu melhora sobre a perda de memória induzida por β A em ratos⁸⁹.

Ramírez *et al.* (2005)⁶ ressaltam que a administração intracerebroventricular de WIN55,212-2, um canabinoide sintético, previne a ativação da micróglia induzida por β A em ratos⁶. Nesse estudo, foi observado que o efeito inibidor dos canabinoides sintéticos HU-210, WIN55,212-2 e JWH-133 administrados *in vitro* sobre células microgлияis, está relacionado à modulação da atividade mitocondrial e da liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Esses efeitos parecem ser independentes da ação antioxidante dos canabinoides e também estão relacionados à ação de agonistas seletivos de CB₂.

Martín-Moreno *et al.* (2011)⁹⁰ também compararam os efeitos de canabinoides sobre a função microglial *in vitro* com o comportamento de aprendizado e expressão de citocinas após a administração intraventricular de β A em camundongos. Os autores observaram que o CBD e o WIN55,212-2 foram capazes de modular a função das células da micróglia e a expressão de citocinas, em paralelo à prevenção de déficit de aprendizado nos camundongos. Os estudos sobre o efeito neuroprotetor, a partir da ativação dos receptores canabinoides, mostram que o CB₁ pode regular processos patológicos na DA, como o excesso da produção de glutamato e o consequente estresse oxidativo, que são prejudiciais às células neuronais e promovem neurodegeneração e progressão da doença. Estudos *in vitro* mostraram que os canabinoides protegem os neurônios contra lesão por excitotoxicidade⁹¹ e hipóxia³⁴. Há, ainda, evidência de que o efeito neuroprotetor a partir da ativação dos receptores CB₂ está relacionado à redução da neuroinflamação⁹². Esses estudos sugerem que os canabinoides podem ajudar a interromper o processo de doença, bem como tratar os sintomas da DA².

Estudos clínicos

Além dos modelos experimentais, existem estudos clínicos e relatos de caso^{93,94} que, de maneira geral, testaram análogos do THC, como a nabilona e o dronabinol (tetraidrocanabinol), que são agonistas dos

receptores canabinoides. A nabilona demonstrou efeito positivo sobre a melhora da agitação e da agressividade em paciente em estágio avançado de DA e refratário ao tratamento com antipsicóticos e ansiolíticos⁹⁵. Após seis semanas de tratamento contínuo com dronabinol, pacientes com DA apresentaram melhoras comportamentais e ganho de peso, uma vez que antes não apresentavam interesse em se alimentar⁹⁶. Outro estudo destaca redução da agitação noturna e de distúrbios do comportamento, sem a presença de efeitos colaterais, após tratamento de pacientes com demência, utilizando dronabinol⁹⁷.

A tolerância ao uso de THC foi testada por Ahmed *et al.* (2014)⁷⁵ em idosos saudáveis, utilizando doses de Namisol[®], um medicamento com THC. Após quatro administrações intercaladas por intervalos de duas semanas, os pesquisadores observaram que os pacientes apresentaram boa tolerância ao uso THC, por meio de análises de performance visual e cognitiva, com poucos efeitos adversos⁷⁵. Van den Elsen *et al.* (2017)⁷⁶ avaliaram, em um estudo randomizado duplo-cego placebo-controlado, a eficácia do THC em pacientes com sintomas neuropsiquiátricos associados à demência. Após doze semanas de uso diário de 1,5 mg de THC, os pacientes e seus cuidadores referiram boa tolerabilidade e ausência de efeitos colaterais indesejados.

4. CONCLUSÃO

Com base nas informações obtidas neste estudo de atualização da literatura sobre o SEC e o potencial terapêutico dos canabinoides no tratamento da DA, podemos considerar que a modulação do SEC, por meio do uso diário de pequenas doses de canabinoides, pode retardar a progressão da doença a partir da redução da neuroinflamação, do acúmulo de proteína β A e da hiperfosforilação da proteína tau, levando ao aumento do potencial neurogênico e, conseqüentemente, à melhora da memória, do comportamento e do aprendizado.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Iuvone T, Esposito G, Filippis D, *et al.* Cannabidiol: A promising drug for neurodegenerative disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2009; 15(1):65-75.
- [2] Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (2):CD007204.
- [3] Liu CS, Chau SA, Ruthirakuhan M, *et al.* Cannabinoids for the treatment of agitation and aggression in Alzheimer's disease. *CNS Drugs.* 2015; 29(8):615-623;
- [4] Aso E, Andrés-Benito P, Ferrer I. Delineating the efficacy of a cannabis-based medicine at advanced stages of dementia in a murine model. *J Alzheimers Dis.* 2016; 54(3):903-912.
- [5] Camargo-Filho MF, Romanini AP, Pyrich BC, *et al.* Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas

- doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Rev Bras Neurol.* 2019; 55(2):17–32.
- [6] Ramírez BG, Blázquez C, del Pulgar TG, *et al.* Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci.* 2005; 25(8):1904–1913.
- [7] Marchalant Y, Baranger K, Wenk GL, *et al.* Can the benefits of cannabinoid receptor stimulation on neuroinflammation, neurogenesis and memory during normal aging be useful in AD prevention? *J Neuroinflammation.* 2012; 9:10.
- [8] Solas M, Francis PT, Franco R, *et al.* CB2 receptor and amyloid pathology in frontal cortex of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging.* 2013; 34(3):805–808.
- [9] Cao C, Li Y, Liu H, *et al.* The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(3):973–984.
- [10] Ahmed A, van der Marck MA, van der Elsen G, *et al.* Cannabinoids in late-onset Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(6):597–606.
- [11] Thompson KJ, Tobin AB. Crosstalk between the M₁ muscarinic acetylcholine receptor and the endocannabinoid system: a relevance for Alzheimer's disease? *Cell Signal.* 2020; 109545.
- [12] De Falco A, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, *et al.* Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quim Nova.* 2016; 39(1):63–80.
- [13] Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, *et al.* A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm.* 2006; 3(6):773–777.
- [14] Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front Pharmacol.* 2014; 5:37.
- [15] Russo EB. Cannabis therapeutics and the future of neurology. *Front Integr Neurosci.* 2018; 12:51.
- [16] Hull M, Pasinetti GM, Aisen PS. Elevated plasma neopterin levels in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2000; 14(4):228–230.
- [17] Clarke KA, Parker AJ. A quantitative study of normal locomotion in the rat. *Physiol Behav.* 1986; 38(3):345–351.
- [18] Gouras GK, Olsson TT, Hansson O. β -amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2015; 12(1):3–11.
- [19] Iuvone T, Esposito G, Esposito R, *et al.* Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem.* 2004; 89(1): 134–141.
- [20] Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, *et al.* Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2007; 357(14):1382–1392.
- [21] Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1:CD005593.
- [22] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006; 14:191–210.
- [23] Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: role in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2010; 9(5):564–573.
- [24] Fernández-Ruiz J, Romero J, Ramos JA. Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, and others. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 231:233–259.
- [25] Chung ES, Bok E, Chung YC, *et al.* Cannabinoids prevent lipopolysaccharide-induced neurodegeneration in the rat substantia nigra in vivo through inhibition of microglial activation and NADPH oxidase. *Brain Res.* 2012; 1451:110–116.
- [26] Di Iorio G, Lupi M, Sarchione F, *et al.* The endocannabinoid system: a putative role in neurodegenerative diseases. *Int J High Risk Behav Addict.* 2013; 2(3):100–106.
- [27] Charernboon T, Lerthattasilp T, Supasitthumrong T. Effectiveness of cannabinoids for treatment of dementia: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Gerontologist.* 2020; 1–9.
- [28] Wei F, Zhao L, Jing Y. Neuropeptides signaling molecules targeting cannabinoid receptors: hemopressin and related peptides. *Neuropeptides* 2020; 79:101998;
- [29] Howlett AC, Barth F, Bonner TI, *et al.* International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002; 54(2):161–202.
- [30] Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(11):873–884.
- [31] Herkenham M, Lynn AB, Little MD, *et al.* Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87(5):1932–1936.
- [32] Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease – successes and failures. *FEBS J.* 2013; 280(9):1918–1943.
- [33] Walter L, Franklin A, Witting A, *et al.* Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J Neurosci.* 2003; 23(4):1398–1405.
- [34] Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, *et al.* Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J Neurosci.* 1999; 19(8):2987–2995.
- [35] Hampson AJ, Grimaldi M. Cannabinoid receptor activation and elevated cyclic AMP reduce glutamate neurotoxicity. *Eur J Neurosci.* 2001; 13 (8):1529–1536.
- [36] Yarchoan M, Arnold SE. Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease. *Diabetes.* 2014; 63(7):2253–2261.
- [37] Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, *et al.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990; 346(6284):561–564.
- [38] Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on

- oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51(5):1054–1061.
- [39] Premoli M, Aria F, Bonini SA, *et al.* Cannabidiol: recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. *Life Sci.* 2019; 224:120–127.
- [40] Baker D, Pryce G, Giovannoni G, *et al.* The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol.* 2003; 2(5):291–298.
- [41] Thompson KJ, Tobin AB. Crosstalk between the M1 muscarinic acetylcholine receptor and the endocannabinoid system: A relevance for Alzheimer's disease? *Cell Signal.* 2020; 70: 109545.
- [42] Di Marzo V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; 17(9):623–639.
- [43] Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, *et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev.* 2010; 62(4):588–63.
- [44] Howlett AC. Cannabinoid receptor signaling. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; (168):53–79.
- [45] Fagan SG, Campbell VA. The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(6): 1347–1360.
- [46] Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993; 365(6441):61–65.
- [47] Campbell VA, Gowran A. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? *Br J Pharmacol.* 2007; 152(5):655–662.
- [48] Cassano T, Villani R, Pace L, *et al.* From *Cannabis sativa* to cannabidiol: promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. *Front Pharmacol.* 2020; 11:124.
- [49] Montero-Oleas N, Arevalo-Rodriguez I, Nuñez-González S, *et al.* Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complem Altern M.* 2020; 20:12.
- [50] Zou S, Kumar, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(3).
- [51] Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, *et al.* Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012; 367(1607):3364–3378.
- [52] Iversen LL. The science of marijuana. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67(2):268.
- [53] Hua T, Vemuri K, Pu M, *et al.* Crystal structure of the human cannabinoid article crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1. *Cell.* 2016; 167(3):750–762.
- [54] Shao Z, Yin J, Chapman K, *et al.* High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor. *Nature.* 2016; 540(7634):602–606.
- [55] Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Cannabinoids for the neuropsychiatric symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiat.* 2020; 65(6):365–376.
- [56] Li X, Hua T, Vemuri K, *et al.* Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB2. *Cell.* 2019; 176(3): 459–467.
- [57] Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 receptor pharmacology. *Adv Pharmacol.* 2017; 80:169–206.
- [58] Mastinu A, Premoli M, Ferrari-Toninelli G, *et al.* Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018; 36(2).
- [59] Ribeiro LG, Nocetti C, Baptista AG. Uso de canabinoides como adjuvante no tratamento da dor crônica. *Bras J Surg Clin Res.* 2019; 28(3):46–53.
- [60] Andrzejewski K, Barbano R, Mink J. Cannabinoids in the treatment of movement disorders: a systematic review of case series and clinical trials. *Basal Ganglia.* 2016; 6(3):173–181.
- [61] Glass M. The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001; 25 (4):743–65.
- [62] Berrendero F, Romero J, García-Gil L, *et al.* Changes in cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several brain regions of aged rats. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1407(3):205–214.
- [63] Romero J, Berrendero F, Garcia-Gil L, *et al.* Loss of cannabinoid receptor binding and messenger RNA levels and cannabinoid agonist-stimulated [³⁵S]guanylyl-5'-O-(thio)-triphosphate binding in the basal ganglia of aged rats. *Neuroscience.* 1998; 84(4):1075–1083.
- [64] Aso E, Palomer E, Juvés S, *et al.* CB1 agonist ACEA protects neurons and reduces the cognitive impairment of AβPP/PS1 mice. *J Alzheimers Dis.* 2012; 30(2):439–459.
- [65] Canas PM, Duarte JM, Rodrigues RJ, *et al.* Modification upon aging of the density of presynaptic modulation systems in the hippocampus. *Neurobiol Aging.* 2009; 30(11):1877–1884.
- [66] Manuel I, Sán Roman EG, Giralt MT, *et al.* Type-1 cannabinoid receptor activity during Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(3):761–766.
- [67] Benito C, Núñez E, Tolón RM, *et al.* Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci.* 2003; 23(35):11136–11141.
- [68] López A, Aparicio N, Pazos MR, *et al.* Cannabinoid CB₂ receptors in the mouse brain: relevance for Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2018; 15(1):158.
- [69] Jung KM, Astarita G, Yasar S, *et al.* An amyloid β42-dependent deficit in anandamide mobilization is associated with cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012; 33(8):1522–1532.
- [70] Bisogno T, Oddi S, Piccoli A, *et al.* Type-2 cannabinoid receptors in neurodegeneration. *Pharmacol Res.* 2016; 111:721–730.
- [71] Ren S-Y, Wang Z-Z, Zhang Y, Chen N-H. Potential

- application of endocannabinoid system agents in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases—focusing on FAAH/MAGL inhibitors. *Acta Pharmacol Sin.* 2020; 0:1-9.
- [72] Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans.* 2005; 33(Pt 2): 423-427.
- [73] Pan B, Wang W, Zhong P, *et al.* Alterations of endocannabinoid signaling, synaptic plasticity, learning, and memory in monoacylglycerol lipase knock-out mice. *J Neurosci.* 2011; 31(38):13420-13430.
- [74] Paunescu H, Dima L, Ghita I, *et al.* A systematic review of clinical studies on the effect of psychoactive cannabinoids in psychiatric conditions in Alzheimer dementia. *Am J Ther.* 2020; 27: e249-e269.
- [75] Ahmed AI, Geke AH, van den Elsen GA, *et al.* Safety and pharmacokinetics of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: A randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharm.* 2014; 24(9):1475-1482.
- [76] Van den Elsen GA, Toben L, Ahmed AI, *et al.* Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J Psychopharmacol.* 2017; 31(2):184-191.
- [77] Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16:9-29.
- [78] Touw M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs.* 1981; 13(1):37-41.
- [79] Ruiz-Valdepeñas L, Benito C, Tolón RM, *et al.* The endocannabinoid system and amyloid-related diseases. *Exp Neurol.* 2010; 224(1):66-73.
- [80] Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(3):389-462.
- [81] Esposito G, De Filippis D, Maiuri MC *et al.* Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in β -amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF- κ B involvement. *Neurosci Lett.* 2006; 399(1-2):91-95.
- [82] García-Arencibia M, González S, de Lago E, *et al.* Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res.* 2007; 1134(1):162-170.
- [83] Sagredo O, Pazos MR, Satta V, *et al.* Neuroprotective effects of phytocannabinoid-based medicines in experimental models of Huntington's disease. *J Neurosci Res.* 2011; 89(9): 1509-1518.
- [84] Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkai S, *et al.* Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 293(1):H610-H619.
- [85] Milton NG. Anandamide and noladin ether prevent neurotoxicity of the human amyloid-beta peptide. *Neurosci Lett.* 2002; 332(2):127-130.
- [86] Chen JX, Yan SS. Role of mitochondrial amyloid-beta in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20(Suppl 2):S569-S578.
- [87] Harvey BS, Ohlsson KS, Mååg JL, *et al.* Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid- β evoked neurotoxicity in vitro. *Neurotoxicology.* 2012; 33(1):138-146.
- [88] Janefjord E, Mååg JL, Harvey BS, *et al.* Cannabinoid effects on β amyloid fibril and aggregate formation, neuronal and microglial-activated neurotoxicity in vitro. *Cell Mol Neurobiol.* 2014; 34(1):31-42.
- [89] Van der Stelt M, Mazzola C, Esposito G, *et al.* Endocannabinoids and β -amyloid-induced neurotoxicity in vivo: effect of pharmacological elevation of endocannabinoid levels. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63(12):1410-1424.
- [90] Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, *et al.* Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease. *Mol Pharmacol.* 2011; 79(6):964-973.
- [91] Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, *et al.* Cannabidiol and (-)-delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95(14):8268-8273.
- [92] Ehrhart J, Obregon D, Mori T, *et al.* Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *J Neuroinflammation.* 2005; 2:29.
- [93] Defrancesco M, Hofer A. Cannabinoid as beneficial replacement therapy for psychotropics to treat neuropsychiatric symptoms in severe Alzheimer's dementia: a clinical case report. *Front Psychiatry.* 2020; 11:413.
- [94] Timler A, Bulsara C, Vickery A, *et al.* Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial. *Trials.* 2020; 21:188.
- [95] Passmore MJ. The cannabinoid receptor agonist nabilone for the treatment of dementia-related agitation. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23(1): 116-117.
- [96] Volicer L, Stelly M, Morris J, *et al.* Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997; 12(9):913-919.;
- [97] Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, *et al.* Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology (Berl).* 2006; 185(4):524-528.