

UNIVERSIDADE DE UBERABA

CURSO DE FARMÁCIA

ANIELLE MARIA DE SOUSA

O USO DA CANNABIS PARA O TRATAMENTO DO ALZHEIMER

UBERABA

2021

ANIELLE MARIA DE SOUSA

O USO DA CANNABIS PARA O TRATAMENTO DO ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Universidade de Uberaba como parte dos
requisitos para conclusão do Curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Bortocan.

UBERABA

2021

ANIELLE MARIA DE SOUSA

O USO DA CANNABIS PARA O TRATAMENTO DO ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Universidade de Uberaba como parte dos
requisitos para conclusão do Curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Bortocan.

Prof. Dr. Renato Bortocan

UBERABA

2021

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus por ter me dado forças e me sustentado até aqui. Aos meus pais e meu irmão pela ajuda, apoio e contribuição. E aos meus professores que durante toda graduação foram fundamentais para a realização desse sonho. Minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre ter guiado meus passos nessa caminhada e me deu sabedoria para alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, que foram meu alicerce, viveram comigo esse sonho e não pouparam esforços para concretizá-lo. Além disso, me ensinaram valores essenciais para a vida e para profissão.

Agradeço ao meu irmão, por todo companheirismo e apoio durante essa jornada.

Aos amigos de longa data e todos os familiares que mesmo distantes, estavam sempre em oração, torcendo pelo meu sucesso.

Ao meu orientador Prof. Dr. Renato Bortocan pela atenção e pela oportunidade de orientar na conclusão deste trabalho. E aos demais professores que durante a graduação transmitiram o conhecimento com muita dedicação.

Por fim agradeço a todos que contribuíram diretamente e indiretamente para a realização deste sonho.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.”

Marthin Luther King

RESUMO

O trabalho teve como objetivo principal avaliar o conhecimento sobre a *Cannabis Sativa* e o uso dela no tratamento da Doença de Alzheimer. A doença de Alzheimer é responsável por acometer cerca de 11,5% da população idosa do país, principalmente indivíduos com idade superior a 65 anos. Através de uma revisão bibliográfica foi possível perceber que uma alternativa, são os compostos terapêutico canabidiol da Cannabis que ajuda no melhoramento do comportamento e sintomas de cognição dos pacientes com Alzheimer, ela age no processo neurodegenerativo da DA, mas necessita de estudos que comprove sua eficácia. E para isso se faz necessário o apoio do Estado e dos seus governantes no que diz respeito ao incentivo dos estudos e na flexibilização do processo de regulamentação dos medicamentos.

Palavras chaves: Alzheimer; Cannabis, Sistema Nervoso Central, Medicamentos.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 – Cérebro normal x Cérebro com Alzheimer	15
Figura 2 – Tipos de Cannabis.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS

CBD – Canabidiol

Δ^9 -THC - Delta-9-Tetrahydrocannabinol

CBN- Canabinol

DA – Doença de Alzheimer

SUS – Sistema Único de Saúde

AChE – Acetilcolinesterase

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ACh- Acetilcolina

APP - Proteína Precursora de Amiloide

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
3 DESENVOLVIMENTO	14
3.1 A doença de Alzheimer	14
3.2 Características da Cannabis	17
3.3 O uso medicinal da Cannabis por pacientes diagnosticados com Alzheimer	20
4 CONCLUSÃO	24
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é responsável por acometer cerca de 11,5% da população idosa do país, principalmente indivíduos com idade superior a 65 anos. A Associação Brasileira de Alzheimer aponta que 1,2 milhões de brasileiros convivem com esse tipo de demência que se manifesta a partir da atrofia do cérebro, provocando a morte dos neurônios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

De acordo com Laks (1993), conforme citado por Abreu, Forlenza e Barros (2005) No início da doença o paciente apresenta dificuldades em pensar com clareza, há o esquecimento de fatos recentes e problemas para realizar tarefas complexas. Com o avanço da doença tarefas simples do dia a dia como vestir-se, alimentar-se e cuidar da própria higiene passam a serem tarefas que o paciente apresenta dificuldades para desempenhá-las.

O Mal de Alzheimer caracteriza-se pelos depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos do sangue, coligados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína Tau obtendo a formação de emaranhados neurofibrilares, perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação (SERENIKI; VITALI, 2007).

Alguns dos sintomas dos pacientes é devido à alteração da substância chamada acetilcolina que está presente no cérebro das pessoas que tem essa doença, os medicamentos usados conhecidos como inibidores da acetilcolinesterase são galantamina, rivastigmina e donepezila (ABRAZ, 2020).

Segundo Barbosa (2020) os medicamentos para o tratamento do Alzheimer são caros e alguns disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), mas mesmo assim insuficientes, e uma alternativa são os compostos terapêutico canabidiol da Cannabis que ajuda no melhoramento do comportamento e sintomas de cognição dos pacientes com Alzheimer, ela age no processo neurodegenerativo da DA, mas necessita de estudos que comprove sua eficácia (apud Gomes e Silva 2021).

Os principais componentes da *Cannabis Sativa* são os compostos ativos delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o canabinol e o tetrahydrocannabinol. O mecanismo de ação dos canabinoides é por meio da ativação do sistema endocanabinoide, através de receptores canabinoides que liberam neurotransmissores (CAMARGO FILHO et al, 2019).

Pesquisas mostram que alguns canabinoides possuem como vantagens a redução do acúmulo de beta-amiloide e inflamação do cérebro, com base nesses estudos acredita-se no seu potencial para o tratamento da Doença de Alzheimer. O Canabinol mantém diferentes processos fisiológicos do organismo como a memória, concentração, aprendizagem devido sua atuação no sistema endocanabinoide (ABRAZ, 2020).

2. OBJETIVOS

O objetivo desse trabalho é desenvolver uma pesquisa para avaliar o conhecimento sobre a *Cannabis Sativa* e o uso dela no tratamento da Doença de Alzheimer.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 A doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência na população senil. Trata-se de uma desordem neurodegenerativa, geneticamente complexa e que avança de maneira lenta e progressiva e é infelizmente irreversível. É caracterizada pela degeneração progressiva do hipocampo, córtex cerebral e algumas estruturas subcorticais, desencadeando a deterioração funcional do cérebro (RIECK, 2016).

Destaca-se que a maior parte dos casos de DA aparecem após os 65 anos e são considerados casos isolados. Só que uma minúscula parte, menos de 3%, têm um componente de cunho hereditário, que é chamada de Doença de Alzheimer familiar. A DA familiar também é conhecida como a forma genética, pois resulta de mutações no gene da proteína precursora de amiloide (APP), localizado no cromossomo 21 ou em genes das presenilinas PS1 (cromossomo 14) e PS2 (cromossomo 1), APP é a molécula precursora, clivada em peptídeos β -amilóides ($A\beta$), enquanto que PS1 e PS2 codificam os complexos γ -secretase e β -secretase que são responsáveis por realizar a clivagem da APP.

Em casos esporádicos nota-se uma redução na quantidade $A\beta$ no líquido cefalorraquidiano (LCR), o que sugere que a doença é causada não pela hiperprodução de $A\beta$, mas pela redução da excreção fazendo com que os peptídeos β -amilóides ao invés de serem eliminados, sejam absorvidos pelas placas amiloides, e acredita-se que esta forma está ligada à mutações no gene APOE4, localizado no cromossomo 19 (ALONSO, 2019).

O fígado produz uma apolipoproteína que é codificada pelo gene APOE4, ela é exportada para o plasma e atua no remanejamento de colesterol e triglicerídeos nos tecidos. O segundo maior local de produção é no encéfalo, a partir de neurônios e astrócitos com a finalidade de conter a neurodegeneração. Ainda não estão claros os mecanismos do APOE4 na DA, porém estudos sugerem que este gene pode possuir um papel dependente de $A\beta$, aumentando sua produção ou prejudicando sua remoção (KOLARIK, 2017).

A doença é caracterizada pelos “4 As”: amnésia, afasia (perda da fala), agnosia (perda das funções cognitivas) e apraxia (incapacidade de executar movimentos coordenados). Gómez (2016) alega que pode também surgir sintomas neuropsiquiátricos como, por exemplo, depressão, moleza, agressividade e alienação.

As principais características da doença são o depósito extracelular de placas β -amilóides no cérebro, a presença de emaranhados neurofibrilares intracelulares, composto por várias isoformas da proteína Tau hiperfosforilada e um déficit do neurotransmissor acetilcolina (ACh), devido à morte de neurônios colinérgicos em áreas cerebrais relacionadas com a memória e o desenvolvimento cognitivo como o hipocampo, lóbulo temporal e algumas áreas corticais frontais (RIECK, 2017).

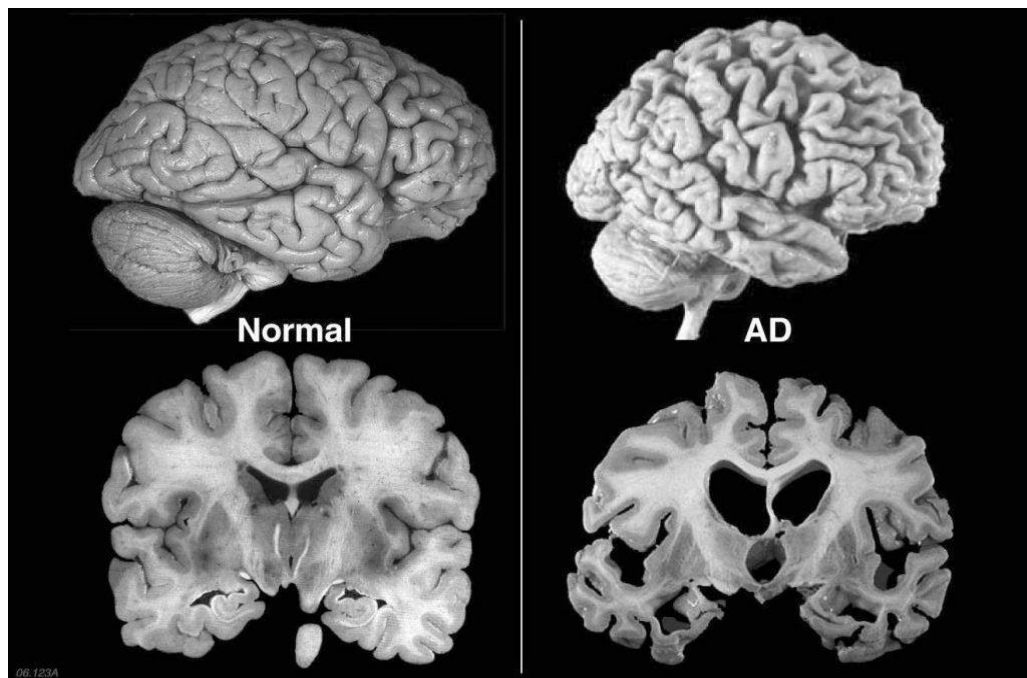


Figura 01 – Cérebro normal x Cérebro com Alzheimer
Fonte: Serenick,2017, p.53.

Pacientes que são diagnosticados com a Doença de Alzheimer possui em seu cérebro a presença de uma gliose reativa, episódio esse, que acontece no Sistema Nervoso Central (SNC) decorrente a qualquer dano tecidual e pode ser explicado como um crescimento atípico (hiperplasia e/ou hipertrofia) de oligodendrócitos, astrócitos e micróglia com a intenção de eliminar aglomerados de proteínas e, como resultado ocorre o processo de síntese excessiva de fatores pró-inflamatórios (ALONSO, 2019).

Divulgado recentemente um estudo que apresentou algumas funções da micróglia que são a fagocitose para manter a função neuronal regular, a função neuroprotetora e o seu constante sensoriamento de mudanças ambientais. Em um cérebro saudável a micróglia conserva a homeostase, sendo assim, quando ocorre alguma lesão ou estímulos relacionados acabam alterando a secreção de citocinas pró-

inflamatórias, porém acaba levando a neurodegeneração as ativações persistentes relacionada a uma neuroinflamação (COORAY; GUPTA; SUPHIOGLU, 2020).

A ACh é um dos neurotransmissores mais importantes, pois ele pode se ligar em receptores muscarínicos e nicotínicos e desenvolver uma resposta inibitória ou estimulatória. O sistema neurotransmissor de acetilcolina já foi estudado relacionando-o a DA, devido os pacientes apresentarem baixos níveis de ACh no cérebro, e essa diminuição está associada a danos cognitivos (MARIA; PEREIRA; JUNIOR, 2019).

Para o tratamento de Alzheimer as principais drogas empregadas são os inibidores de colinesterases (I-ChE), seu uso é devido à doença desenvolver no paciente um déficit colinérgico, aumentando assim a disponibilidade sináptica de acetilcolina por meio da inibição de suas enzimas butirilcolinesterase e acetil. Os medicamentos visa melhorar a comunicação entre os neurônios, podendo estabilizar ou melhorar os sintomas da doença, devido as suas altas concentrações de acetilcolina (BARBOSA et al., 2020).

Estudos evidenciam que os canabinóides conferem neuroproteção, por meio da redução dos efeitos relacionados ao acúmulo de placas β -amiloides de forma indireta (reduzindo a neuroinflamação, stress oxidativo e apoptose) e também de maneira direta, agindo sobre o processamento do peptídeo. O estímulo dos receptores CB2 conduz à eliminação dos agregados A β por células da glia e astrócitos, ocorrendo a redução dos danos causados por essas placas (REQUES, 2017).

Foram demonstrados recentemente que o THC e seus análogos, atuam como inibidores competitivos da acetilcolinesterase (AChE), aumentando a disponibilidade sináptica de acetilcolina. Estimula também a expressão de neprilisina, uma protease que acaba degradando os peptídeos β -amiloides, e assim ocorre a redução de formações das placas (ALONSO, 2019). De acordo com Cebriá (2020) os canabinóides são capazes de se ligar aos receptores PPAR γ , que tem a função de ativar a transcrição do gene ApoE cerebral, sobretudo nos astrócitos, aumentando assim a depuração cerebral de A β .

Com base em um estudo in vivo realizado por Watt e Karl (2017) foram injetados intrahipocampo com “human A β 42” nos camundongos e foram tratados diariamente com injeções de CBD (2,5 ou 10mg/kg) durante 7 dias. Os resultados demonstraram que o CBD diminuiu a gliose reativa, por meio da inibição da expressão do mRNA da proteína ácida glial fibrilar (GFAP) e da própria proteína. O GFAP é o marcador mais conhecido de astrócitos ativados, e acredita-se ser uma das

características da gliose reativa. O CBD também mostrou uma redução nos níveis de IL-1 β e NO (óxido nítrico).

A ligação dos canabinóides altera uma mudança de perfil da micróglia, deste modo ao invés de secretar fatores pró-inflamatórios, elas passam a secretar fatores anti-inflamatórios. Apoiando assim a idéia de potencial terapêutico, tendo em vista a neuroproteção para possível prevenção da neurodegeneração (COORAY; GUPTA; SUPHIOGLU, 2020).

O CBD em estudos *in vivo* e *in vitro*, proporcionou uma redução na hiperfosforilação da proteína Tau, através da inibição dos genes que codificam quinases (MAPK, CMK e GSK-3b), enzimas que são responsáveis pela fosforilação da proteína Tau. Além disso, os peptídeos A β podem gradualmente acumular nas mitocôndrias e causar redução da atividade respiratória e da taxa de consumo de oxigênio, levando a uma geração de radicais livres. O CBD também foi capaz de neutralizar as alterações mitocondriais, através da redução na produção de radicais livres (CASSANO et al., 2020).

Em 2017 a ANVISA liberou a prescrição de óleo de cânhamo para tratar pacientes com o Mal de Alzheimer, porém, os pacientes precisam de receita médica especial para requisitar a autorização da ANVISA, para que desta forma, possam realizar a importação do medicamento. A Justiça Brasileira também já concedeu habeas corpus, para que alguns pacientes possam plantar a *Cannabis* em sua própria residência, tendo em vista que o processo de importação possui um custo elevado. Diante disso, duas associações brasileiras conseguiram autorização para cultivar a *Cannabis* e produzir medicamentos a Apepi do Rio de Janeiro e a Abrace Esperança da Paraíba (BBC, 2020).

3.2 Características da Cannabis

A *Cannabis* é uma planta que pertence à família da *Cannabaceae* que fazem parte do reino *Plantae*. É uma planta herbácea que possui os dois sexos separados e se dão melhor em regiões tropicais e subtropicais. A altura dela pode ser de 1,6 até 6 metros. São resistentes a mudanças climáticas e são popularmente conhecidas como: maconha, ganja, cânhamo, etc (CUREÑO et al., 2020).

Algumas discussões acerca do número de espécies da *Cannabis* ocorrem até os dias de hoje. Mas, elas foram divididas em três tipos: *Cannabis sativa*, *C. indica* e *C.*

ruderalis (Figura 2). A espécie *ruderalis* é pouco procurada, devido seu crescimento ser insuficiente, fraco e possuir baixo teor de canabinóides quando comparada com as outras espécies. Deste modo, olhando para as três espécies, a *sativa* e *indica* são consideradas mais significantes. (ELSOHLY et al., 2017).

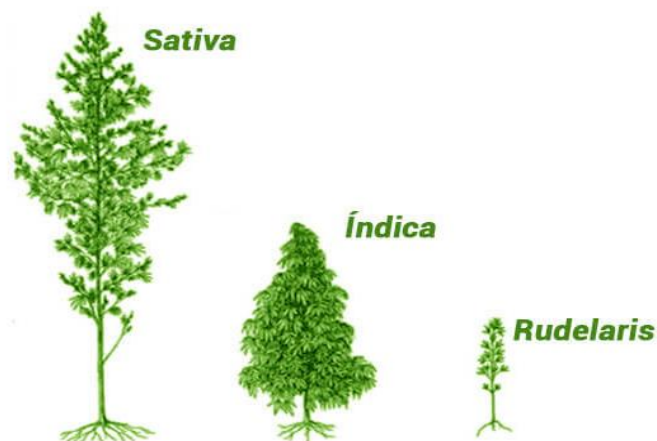


Figura 02 – Tipos de cannabis.
Fonte: Gomez,2016, p.112.

Devido ser uma das plantas mais antigas do nosso planeta, fica complicado identificar sua origem. Relatos mostram que as primeiras aparições ocorreram há 6.000 mil anos atrás. No Egito há dois mil anos a.C, a *cannabis* era utilizada para a produção de fibra têxtil. E em 1545 foi inserida na América do Norte (ELSOHLY et al., 2017).

Seu uso na China é relatado há cerca de 6.000 anos, era uma fonte fundamental para a fabricação de cordas, redes de pesca, fibras, papel e tecidos. Seu óleo era aproveitado para fritar alimentos e suas sementes para consumo. (HALL, 2019). Para fins terapêuticos, o uso da *cannabis* começou em 2.737 a.C, quando foi incluída na farmacopéia chinesa, devido ao melhoramento que mostrava em cólicas, dores reumáticas, convulsões, espasmos, náusea, depressão e angústia (MESA; BELLO, 2015).

Na antiga Pérsia há referências ao uso da *Cannabis* e nas sociedades árabes medievais como analgésico ou calmante. Entretanto, seu uso na Europa para fins medicinais aconteceu somente durante o século XVIII, quando o farmacêutico e botânico alemão Friedrich Ludwig Nees von Esenbeck registrou no ano de 1830 acerca das propriedades terapêuticas da *Cannabis* (SILVA, 2017).

Somente em meados do século XIX os efeitos comportamentais foram estudados e descritos, mesmo que as propriedades psicoativas da planta fossem conhecidas. Os estudos foram realizados através do isolamento dos constituintes ativo da planta, o primeiro composto canabinóide estudado foi o canabinol (CBN), em seguida em 1930 o canabidiol (CBD) e somente em 1964 que o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) foi isolado e sua estrutura exemplificada (FONSECA et al., 2019).

Quando ocorreu identificação da estrutura química dos compostos presentes na planta, começaram a ser divulgados os efeitos do cânhamo. Por se ligarem aos receptores canabinóides presentes no SNC as moléculas foram nomeadas por canabinóides. Os “fitocannabinóides” são os derivados de origem natural vegetal e os de origem não vegetal são chamados de “endocannabinóides”, devido sua produção endogenamente através de estímulos fisiológicos (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017).

A *cannabis* possui cerca de 400 compostos. Incluso ainda 60 canabinóides. Desses, o mais importante é o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), que causa os efeitos psicoativos. Em 1964 Gaoni e Mechoulam foram os primeiros a realizar o isolamento do THC. E perceberam que os receptores canabinóides 1 e 2 são os que causam uma série de reações nos canais de potássio e isso faz com que ocorra uma diminuição na liberação dos neurotransmissores (CUREÑO et al., 2020).

De acordo com Cebulski; Martins (2016) Existe grandes expectativas com relação ao uso do CBD como uma alternativa terapêutica devido os ensaios clínicos terem resultados positivos e possuir amplo espectro de ações farmacológicas. Tendo como vantagem também a ausência de efeitos psicoativos, uma boa tolerabilidade mesmo em dosagens elevadas e sua segurança. O CBD quando está isolado não causa efeitos de euforia do THC e ainda auxiliar no equilíbrio dos efeitos adversos que o THC isolado desenvolve. Portanto, alguns autores relatam que o consumo do CBD apresenta melhorias para o tratamento de diversas doenças, como danos cerebrais, dores crônicas, epilepsia, psicose, etc.

Cabe destaque em relatar que em alguns estados norte-americanos onde o uso medicinal da *Cannabis* foi legalizado, a redução da prescrição de opioides ocorreu de maneira considerável, ente que esse vício é considerado um problema de saúde pública. Em 2015 no Brasil a ANVISA removeu o CBD da lista de substâncias proibidas e o inseriu na lista de substâncias controladas, atualmente o CBD consta na lista C1 da Portaria n° 344, que são substâncias que demandam receita especial. Os medicamentos

derivados da *Cannabis sativa* com concentração máxima de 30 mg/ml de THC e 30 mg/ml de CBD, foram incluídas na lista A3 (substâncias psicotrópicas), que solicitam receita médica com notificação de receita “A”. Após o Conselho Federal de Medicina aprovar a prescrição compassiva de CBD para o tratamento de epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais, foi autorizado à importação de extratos medicinais de cânhamo, através da RDC nº 17/2015 (PENHA et al., 2019).

A ANVISA autorizou em 2016, a importação, para uso médico pessoal, da planta *Cannabis sativa* e seus componentes incluindo o THC, através da RDC 66/2016. Após um ano foi registrado no Brasil o medicamento Mevatyl®, indicado para o controle da espasticidade na esclerose múltipla, é composto por um extrato hidroalcoólico de *Cannabis sativa* contendo 25 mg de CBD e 27 mg de THC. Pelo teor do THC ser maior comparado com o CBD, esse medicamento é indicado somente para maiores de 18 anos (CARVALHO et al., 2020).

Em 2017 houve uma atualização da lista das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) incluindo 19 novas substâncias, e o que chamou a atenção foi à inclusão da *Cannabis sativa*. Mas apesar dessa atualização, não é uma autorização ou reconhecimento como planta medicinal e essa inclusão não muda as regras de importação de medicamentos com canabidiol ou outros extratos. O DCB é apenas uma lista de nomes oficiais para as substâncias que podem vir a ser de importância para indústria farmacêutica no Brasil (OLIVEIRA; NOGUEIRA; REIS, 2020).

Apesar disso, a regulamentação do Mevatyl, não facilitou para a população que necessita deste medicamento, tendo em vista que ainda existe muita burocracia e o custo de aquisição não é acessível a todos os níveis sociais, com base na lista de preços de medicamentos divulgada pela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) em 01/07/2019, o medicamento custa em média R\$3.000,00, no ano de 2019. Além disso, para que o paciente possa realizar a importação, é necessário atender todas as exigências constantes na RDC de 2015 para que seja emitida uma autorização pela ANVISA. (PENHA et al., 2019).

3.3 O uso medicinal da *Cannabis* por pacientes diagnosticados com Alzheimer

Os primeiros canabinóides a serem estudados, em seres humanos, foram o Δ^9 -THC e o CBD. A sua ação foi estudada primeiramente através de ensaios clínicos para doenças como epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, dor neuropática,

insónias, esquizofrenia, etc (Zhornitsky & Potvin, 2012). Alguns estudos clínicos têm evidenciado que os canabinóides podem desempenhar ações favoráveis para o organismo humano, como efeitos anti-inflamatórios, ação antioxidante e neuroprotectores. Trazendo assim interesse na comunidade médica no sentido de utilizarem os canabinóides como possíveis agentes terapêuticos para doenças neurodegenerativas (Duran, Laporte, & Capellà, 2004; Giacoppo et al., 2014; Kluger et al., 2015; Oliveira, 2009; Saito, Rezende, & Teixeira, 2012; Suero-García, MatínBanderas, & Holgado, 2015; Torrão et al., 2012).

Além disso, a utilização terapêutica dos canabinóides tem sido importante para pacientes que sofrem com sintomas relacionados com esclerose múltipla, glaucoma, e até mesmo é utilizado para controlar sintomas como enjoos e vômitos em pacientes que fazem uso de quimioterapia e, ainda para estimular o apetite em doentes que sofrem de anorexia (Giacoppo et al., 2014).

Os canabinóides apresentam características funcionais promissoras, capazes de impedir progressão da neurodegeneração, reduzir o stress oxidativo, a excitotoxicidade e a inflamação provocados por doenças, promovendo, a sobrevivência do tecido neuronal danificado. E com o passar do tempo, os canabinóides possuem propriedades terapêuticas importantes para o tratamento de sintomatologia associada a doenças prolongadas, incuráveis e progressivas. (Mourinho, 2013; Oliveira, 2009).

A doença de Alzheimer está associada a características dos canabinóides como o stress oxidativo, neuroinflamação, excitotoxicidade e, as propriedades anti-inflamatórias, por isso têm sido pesquisados com a intenção de analisar se estes compostos obtêm ações neuroprotectoras, permitindo assim uma diminuição dos sintomas, e também do progredimento da doença (Campbell & Gowran, 2007). É possível verificar nos pacientes que sofrem desta doença que os recetores canabinóides presentes na microglia oferecem um aumento da sua expressão, enquanto nos gânglios da base a expressão dos recetores CB1 é diminuída (Giacoppo et al., 2014). Sendo assim, alguns canabinóides podem ter a competência de proteger as células neuronais dos efeitos alterados pelos mecanismos envolventes na doença (Campbell & Gowran, 2007).

Com a finalidade de entender a ação dos canabinóides na doença de Alzheimer, foram realizados estudos utilizando ratos de diferentes modelos. Ao longo desses estudos, notou-se que o uso de agonistas naturais ou sintéticos dos receptores canabinóides, em doses não psicoativas, trás efeitos positivos, diminuindo os malefícios

induzidos pela acumulação do peptído β -amilóide e hiperfosforilação da proteína TAU (Aso & Ferrer, 2014; Campbell & Gowran, 2007).

Pacientes com Alzheimer possui concentrações de acetilcolina diminuídas, deste modo a terapêutica mais empregada nesta doença são inibidores da enzima acetilcolinesterase, que acaba inibindo as enzimas que destroem a acetilcolina existente (Associação Alzheimer Portugal, 2015b). Segundo Eubanks et al. (2006), o canabinóide Δ^9 -THC não só terá como função impedir competitivamente a enzima acetilcolinesterase (AChE), como também o desempenho de inibir a agregação do péptido β -amilóide, e da formação das placas amiloides, tendo assim uma redução da ocorrência dos sintomas que advém da DA. Tendo em vista que é um composto com potencial a ser empregado na terapêutica da doença. (Eubanks et al., 2006).

Por meio de estudos realizados nas células CP12 de feocromocitoma do rato, cientistas concluíram que o Canabidiol, comporta uma inibição do desenvolvimento das placas senis, que acaba proporcionando uma diminuição da deposição de material β -amilóide (Giacoppo et al., 2014).

Segundo Esposito et al. (2007), foi executado um ensaio clínico, onde o objetivo era avaliar a ação anti-inflamatória do CBD na doença de Alzheimer. Este estudo foi realizado em ratos, onde foi inoculado o péptido A β (1-42) humano e, em seguida administrado o CBD. No término do ensaio, tiveram resultados que afirmam a ação anti-inflamatória do canabinóide, comprovando que este composto pode apresentar a nível terapêutico na redução da neuroinflamação alterada por agregação protéica, agindo por meio da redução da transcrição e expressão de moléculas próinflamatórias gliais (Esposito et al., 2007).

Os testes realizados relativo aos sintomas gerados pelo desenvolvimento das placas senis, os canabinóides CBD, JWH-015, THC e HU-210, foram avaliados em modelos de ratos, onde foi administrado fibras amiloides, para que assim eles apresentassem características semelhantes às que a DA gera nos humanos. Finalizado o estudo, verificou-se que todos esses compostos avaliados evidenciaram ter competência de enfraquecer os défices induzidos pelo péptido β -amilóide nos animais.

Por fim, realizou-se um ensaio clínico, onde o objetivo era testar a eficácia dos dois compostos canabinóides interligados, sendo o CBD e o Δ^9 -THC. O estudo foi desenvolvido em ratos transgênicos onde os cientistas obtiveram como resultado que a ligação destes compostos ajuda na prevenção da memória e diminuição dos défices provocados pela doença de Alzheimer (Giacoppo et al., 2014).

Entretanto, precisa de mais estudos, ensaios clínicos e pesquisas para que seja possível uma utilização segura e eficaz destes compostos em humanos.

4. CONCLUSÃO

De acordo com as leituras e pesquisas realizadas foi possível perceber que o uso dos cannabinóides possui uma importância fundamental no tratamento da doença de Alzheimer e também em outras patologias, visto que os medicamentos existentes no mercado hoje apenas paralisam alguns dos efeitos causados pela doença.

O ponto principal em usar como fim terapêutico a *Cannabis*, está na capacidade que a mesma possui de agir no centro da doença. Atuando tanto no processamento quanto remoção dos peptídeos β -amiloides, proporcionando a inibição das principais enzimas responsáveis pela hiperfosforilação da proteína Tau e também atua reduzindo o processo de neuroinflamação, gliose reativa e estresse oxidativo.

Pode-se concluir que com os estudos já realizados mesmo que em animais tem evidenciado efeitos favoráveis na prevenção da neurodegeneração, entretanto é necessário mais testes serem realizados em humanos. Podendo assim, futuramente os cannabinóides serem prescritos para pacientes que sofrem com a Doença de Alzheimer.

É também necessário para que o uso seja regulamentado e consiga beneficiar a população em geral, que os governos façam sua parte financiando, apoiando e ainda facilitando a regulamentação dos medicamentos.

5. REFERÊNCIAS

ABRAZ. Associação Brasileira de Alzheimer. **CANABIDIOL**. 2020. Disponível em: <https://abraz.org.br/2020/>. Acesso em: 04 maio 2021.

ABRAZ. Associação Brasileira de Alzheimer. **O que é Alzheimer**. 2020. Disponível em: <https://abraz.org.br/2020/>. Acesso em: 04 maio 2021.

ABREU, Izabella Dutra de; FORLENZA, Orestes Vicente; BARROS, Hélio Lauar de. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. **Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 131-136, jun. 2005. FapUNIFESP (SciELO).

ALONSO, M.H. **Cannabinoides y la enfermedad de Alzheimer**. 2019. 31 f. Monografia (Graduação) da Universidad de La Laguna, Espanha, 2019.

BARBOSA, M.G.A. et al. **O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer: revisão de literatura**. Human and Social Sciences. v. 9, n. 8, jul. 2021. Doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6073>.

CAMARGO FILHO *et al.* Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, Curitiba, v. 2, n. 55, p. 17-32, jun. 2019.

CARVALHO, V.M et al. Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de Cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**. v. 43, n. 1. p. 90 – 97, São Paulo, jan. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170457>.

CASSANO, T. et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in Pharmacology**. v. 11, n. 124, mar. 2020. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00124>.

CEBRIÁ, J.E.M. **Efecto de la activación del receptor PPAR γ /RxR como posible tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer: Papel de la genisteína**. 2020. 462 f. Tese (Doutorado) da Universidad de Valência, Valência, 2021.

CEBULSKI, F. S.; MARTINS, C.A.F. Uso da Cannabis sativa no Tratamento de Doenças Neoplásicas: Uma Visão Biomédica. **Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, v. 7, n. 16, dez. 2016. Disponível em: <https://interin.utp.br/index.php/GR1/article/view/1583>. Acesso em: 05 out. 2021.

COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a **Review**. **Molecular Neurobiology**. v. 57, p. 4878 – 4890, ago. 2021.

CUREÑO, H.J.B. et al. Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: A Review. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 63, p. 1 – 14, set. 2021. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-2020190222>.

ELSOHLY, M.A.; et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. In: KINGHORN, A.; FALK, H.; GIBBONS, S.; KOBAYASHI, J. **Phytocannabinoids, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**. Springer International Publishing Switzerland, 2017. p. 1 – 36. Doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1.

Giacoppo, S., Mandolino, G., Galuppo, M., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2014). **Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases**. *Molecules*, 19(11), 18781–18816. <http://doi.org/10.3390/molecules191118781>

GÓMEZ, D.C. Cannabinoides frente a la toxicidade del β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer. 2016. 20 f. **Monografía (Graduação) da Universidad Complutense**, Madrid, 2016.

GOMES, Francisca Aline; SILVA, José Edson de Souza. A IMPORTÂNCIA USO DA CANNABIS E DERIVADOS COMO TERAPIA FARMACOLÓGICA DE PACIENTES COM ALZHEIMER. **Fármacos, Medicamentos, Cosméticos e Produtos Biotecnológicos**, [S.L.], p. 143-150, 2 fev. 2021. Atena Editora.

KOLARIK, M.L. Polimorfismos genéticos do gene APOE e sua relevância na doença de Alzheimer. 2017. 34f. **Monografia (Graduação) do Centro Universitário de Brasília**, Brasília, 2017. Doi: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/11723>.

MARIA, Y.Y.M.; PEREIRA, J.C.; JUNIOR, M.M. Sistema Nervoso e Endócrino: Uma integração que mantém a vida. **Revista InterSaúde**, v. 1, n. 1, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Alzheimer acomete 11,5% da população idosa do País**: o mês de fevereiro faz alerta para a doença. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/02/alzheimer-acomete-11-5-da-populacao-idosa-do-pais>. Acesso em: 13 abr. 2021.

MESA, A.F.C.; BELLO, S.M.L. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. **Revista de la Facultad de Medicina**, Colombia, v. 63, n. 3, p. 501 – 510, fev. 2015. Doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.47460>.

OLIVEIRA, A.C.D; NOGUEIRA, M; REIS, S.M.M. Estratégia de patenteamento de derivados de Cannabis sativa para obtenção da anuência prévia da ANVISA. **Revista Fitos**. v. 14, n. 1, p. 56 – 66, 2020. Doi: 10.32712/2446-4775.2020.855.

PENHA, E.M. et al. A regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**. v. 9, n. 1, p. 125 - 145, dez. 2019. Doi: [http://dx.doi.org/10.17063/bjfs9\(1\)y2019125](http://dx.doi.org/10.17063/bjfs9(1)y2019125)

RIECK, M. **Farmacogenética dos efeitos adversos induzidos pelo tratamento com levodopa na doença de Parkinson**. 2016. 46f. Tese de doutorado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

SERENIKI, Adriana; VITALI, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev Psiquiatr**, Curitiba, v. 1, n. 1, 04 jan. 2007.

SILVA, M.L.L. **Cannabis: uso terapêutico em doenças neurodegenerativas**. 2017. Monografia (Mestrado) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/83740>. Acesso em: 22 out. 2021.