

Cannabis x Alzheimer

Uma breve revisão sobre possibilidades terapêuticas

4º Curso Livre Sobre Cannabis Medicinal

Aluna – Fabiana Ferreira Novaes
Advogada, Professora e Pesquisadora
(Ma. Direito UFG; associada Apepi)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. DOENÇA DE ALZHEIMER: CARACTERÍSTICAS E ESTUDOS RECENTES	5
3. CONHECENDO O SISTEMA ENDOCANABINOIDE	8
3.1 SISTEMA ENDOCANABINOIDE E ALZHEIMER	11
3.2 CBD E THC NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER	13
3.3 RELEVÂNCIA DO EFEITO ENTOURAGE NO USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS	15
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
5. REFERÊNCIAS	19

2. INTRODUÇÃO

De acordo com a literatura em pesquisa científica sobre a Doença de Alzheimer (DA), esta condição consiste na manifestação de declínio de memória e cognição, que são característicos ao transtorno neurodegenerativo. Os sintomas se agravam de forma progressiva, o que pode resultar em condutas motores inapropriadas, variações na personalidade, psicopatologias (psicose), e acaba por impactar a qualidade de vida das pessoas que se encontram nessa condição. Verifica-se ainda a presença de alterações de comportamento e sintomas neuropsiquiátricos como ansiedade, apatia, depressão, alucinação e depressão.

Não existe cura para o Alzheimer. Em geral a doença é tratada com o uso de inibidores de colinesterases¹ a fim de promover a elevação da acetilcolina², viabilizando um aumento na comunicação entre as células nervosas. Isso pode

¹Trata-se de uma enzima presente no organismo, responsável pela degradação da acetilcolina (substância que atua como neurotransmissor – o primeiro descoberto, produzido pelo sistema nervoso central e periférico. Se relaciona diretamente com a regulação da memória, aprendizado, sono). Essa enzima pode ser encontrada de duas formas: transportada pelos glóbulos vermelhos no sangue (colinesterase eritocitária); e produzida pelo fígado, pâncreas e intestino delgado, que circula no plasma do sangue (colinesterase plasmática). Em geral, pode-se solicitar exames de monitoramento da enzima em casos de pessoas que se expõem ao uso de agrotóxicos e inseticidas, por exemplo. Bem como para monitorar doenças hepáticas e pacientes que passaram por transplante de fígado, por apresentarem diminuição nos níveis de colinesterase. Fazer sua dosagem também pode ser indicada para quem possui alterações que interfiram no funcionamento adequado da enzima ou em sua produção. A inibição da atividade dessa enzima pode levar ao acúmulo de acetilcolina, resultando no aparecimento de sintomas como cólica, diarreia, vômito, salivação excessiva, dificuldade visual, diminuição da pressão arterial, fraqueza muscular e paralisia. Ainda que a diminuição da enzima se relacione principalmente com quadros de intoxicação (como no contato com agrotóxicos e inseticidas), também pode estar vinculada a quadros de hepatite, cirrose, insuficiência cardíaca congestiva, infecção aguda e infarto. Nesse sentido, o resultado dessa medição deve ser analisado conjuntamente com o resultado de outros exames, a fim de se identificar a hipótese provável. Também é possível quadros de níveis elevados da referida enzima, que em geral se relacionam a quadros de obesidade, diabetes, síndrome nefrótica, e hipertireoidismo (LEMOS, entre 2017 e 2020).

²ACh. Primeiro neurotransmissor descoberto. Tem papel relevante no sistema nervoso central (encéfalo e medula espinhal), bem como no sistema nervoso periférico (sistema somático e sistema nervoso autônomo). A ACh é inativada pela acetilcolinesterase, que elimina da fenda sináptica a acetilcolina liberada nas sinapses. Isso é relevante para que o desempenho da função muscular se mantenha adequado. Determinadas toxinas podem atuar na inibição da enzima acetilcolinesterase, acarretando um excesso de acetilcolina (neurotransmissor), que não eliminado se acumula na junção neuromuscular causando a paralisação dos músculos, o que pode ser relevante para o coração e o pulmão. No que se refere ao sistema nervoso, a acetilcolina tem papel relevante para as funções cognitivas, tal qual aprendizagem e memória (RAFFAELLI JR; SILVA NETO; ROESLER, 2005).

representar melhora ou estabilização da demência, porém de forma temporária. Esta é uma das abordagens atuais.

Estudos já vêm demonstrando a potencialidade de utilização do canabidiol no tratamento de Alzheimer. A molécula do CBD, presente na Cannabis, atravessa livremente a estrutura celular que envolve os vasos sanguíneos do sistema nervoso central e tem atuação metabólica importante, ao protegê-las de substâncias com potencial tóxico. Nesse sentido, as investigações científicas relatam que alguns canabinóides contribuem para a redução de beta-amilóide, responsável pela inflamação que se dá na doença de Alzheimer. Segundo pesquisas realizadas em camundongos com Alzheimer por indução, o uso de canabidiol indicou redução da demência e perda cognitiva. Registra-se também a recuperação da memória, melhora comportamental e ação protetora à medida em que a molécula atua como um limitador do processo neurodegenerativo e protetor do sistema nervoso. Assim, o uso de CBD para o tratamento de Alzheimer surge como alternativa promissora encampando atualmente estudos e pesquisas diversas que visam estabelecer a sua eficiência real (BARBOSA *et. al*, 2020, p. 3, 4).

Coorey, Gupta e Shuphioglu³ (2020), pesquisadores da neurodegeneração que resulta nas doenças de Parkinson e de Alzheimer, afirmam que além de ambas serem um grande problema de saúde em todo o mundo, os tratamentos atuais são tentativas de controlar os sintomas, sem que haja terapêutica disponível na prática clínica que vise a prevenção da neurodegeneração ou mesmo indução à reparação neuronal. Desse modo, consideram essencial olhar para a demanda de novas

³ R. Cooray. Faculdade de Ciências, Engenharia e Meio Ambiente Construído, Escola de Ciências da Vida e Ambientais, Deakin University, Waurn Ponds, Victoria 3216, Austrália; Faculdade de Saúde, Faculdade de Medicina, Deakin University, Waurn Ponds, Victoria 3216, Australia; Seção de Genética, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento em Saúde e Social Care, Colombo, Sri Lanka.

pesquisas enfocando os dois transtornos, de modo que se propuseram a coletar trabalhos publicados dos usos atuais do sistema endocanabinoide em relação à doença de Parkinson (DP) e a doença de Alzheimer (DA), como potencial alvo de drogas para a neurodegeneração. Como a presente revisão bibliográfica tem por enfoque a aplicação dos canabinoides em relação à doença de Alzheimer, este será o ponto de interesse no estudo feito por Coorey, Gupta, Shuphioglu, e demais artigos consultados.

O objetivo deste trabalho é reunir informação científica, sem a intenção de meramente repetir termos e explicações restritos a pesquisadores ou pessoas do campo científico. Pelo contrário, a tentativa é trazer o conteúdo de modo que pessoas leigas possam acessar e compreender. Não há como tornar pesquisas de fato complexas em algo resumido e simplista. Mas é possível torná-las explicáveis, “traduzidas” talvez. Portanto, aparecerão termos da bioquímica e outros que não puderam deixar de ser usados; a explicação a eles virá sempre entre parênteses ou em notas explicativas de rodapé. Recomenda-se a leitura de todas para que o trabalho atinja seu fim.

2. DOENÇA DE ALZHEIMER: CARACTERÍSTICAS E ESTUDOS RECENTES

É a principal causa de demência e a mais recorrente patologia neurodegenerativa relacionada à idade. Caracteriza-se pelo acúmulo extracelular⁴ de

⁴ Segundo estudos de análise bioquímica, a proteína beta-amilóide das placas neuríticas (forma as placas de Alzheimer ou placas senis), são derivadas do Precursor da Proteína Amilóide – PPA, cujo gene se localiza no cromossomo 21. O PPA é proteína transmembrana preferencialmente encontrada nas terminações nervosas e sua degradação anormal gera fragmentos peptídeos que se unem à proteína-beta-amilóide, insolúvel. Parte majoritária dos pesquisadores acreditam que o depósito amilóide seja tóxico aos neurônios adjacentes, e alguns defendem que o acúmulo seja efeito secundário, decorrente da morte neuronal. Ainda alguns alertam que a presença de placas neuríticas em cérebros de pessoas idosas sadias como um resultado do processo natural de envelhecimento, pode indicar uma fase assintomática da doença de Alzheimer (SAYEG, s.d). Seja decorrente de fragmentos peptídeos acumulados ou acúmulo decorrente da morte de neurônios, o consenso é que o acúmulo da proteína está diretamente relacionada com a doença de Alzheimer.

placas amiloides β -senis e intracelulares, como a presença dos chamados **novelos** ou **emaranhados** neurofibrilares⁵ (alterações intracelulares encontradas no citoplasma dos neurônios). Os novelos decorrem principalmente da proteína Tau, que tem função de estabilizar as estruturas responsáveis pela formação e manutenção dos contatos interneuronais. Essas funções restam alteradas quando a proteína Tau se modifica pela presença anormal de fósforo no processo⁶ (SYAEG, s.d). São possíveis ainda outras alterações neuropatológicas relacionadas à doença de Alzheimer, como os “Corpúsculos de Hirano”⁷ e a “degeneração granulovacuolar”⁸, geralmente no hipocampo.

As manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas relacionadas à DA importam numa deficiência progressiva, e eventual incapacitação. O primeiro aspecto clínico costuma ser a perda de memória recente, ao passo que as lembranças mais remotas são preservadas até determinado estágio da doença. A dificuldade de atenção, fluência verbal e deterioração cognitiva fazem parte do quadro, conforme a patologia evolui. Pode haver dificuldade na realização de cálculos, diminuição da habilidade visual espacial, e na utilização de objetos e ferramentas comuns (SERINIKI; VITAL, 2008, s.n.).

⁵ No caso do Alzheimer, essas alterações geralmente ocorrem nos neurônios do córtex cerebral, sendo bastante numerosas na região do lobo temporal, como hipocampo e amígdala. De acordo com os estudos de análise bioquímica, estes novelos são formados principalmente pela proteína Tau, que tem função de estabilizar as estruturas responsáveis pela formação e manutenção dos contatos neuronais (*Ibdem*). Na doença de Alzheimer os emaranhados no cérebro são decorrentes da Tau.

⁶ Ocorre a hiperfosforilação da Tau que, favorecendo a formação de agregados, bloqueia o tráfego intracelular de proteínas neurotróficas e outras funcionais. Esse bloqueio resulta em declínio o perda no transporte (dendrítico ou axonal) nos neurônios (PAULA, GUIMARÃES e FORLENZA, 2009).

⁷ “Corpos de Hirano (CH) são estruturas alongadas que se coram (com Hematoxilina-Eosina), sendo encontradas com mais frequência no citoplasma das células piramidais do hipocampo em pessoas idosas a partir da sexta década. O corpo de hirano é o quarto mais frequente marcador encontrado na DA (sempre associado às placas senis, emaranhados neurofibrilares e degeneração granulovacuolar” (BRITO, online).

⁸ Degeneração granulovacuolar (DGV), ocorre na soma de células piramidais do hipocampo em pessoas acima de 50 anos. Também é encontrada em cérebros com doença de Alzheimer. Apesar de ser o terceiro marcador mais relevante para DA, pode ser encontrado de forma isolada, em idosos esquecidos (mas não dementes). A função da DGV ainda não se encontra esclarecida (*Ibdem*).

Perda sináptica maciça e morte neuronal nas regiões estão entre as características responsáveis por funções cognitivas, córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal (área onde a memória se consolida) e estriado ventral (núcleo que faz conexão com o Sistema Límbico, de participação relevante na regulação do comportamento emocional). Além da presença de depósitos fibrilares amiloidais nas paredes dos vasos sanguíneos associados a placas senis; o acúmulo de filamentos da proteína Tau de forma anormal; e emaranhados neurofibrilares, já citados anteriormente, verifica-se também inflamação e ativação da glia⁹ (SERINIKI; VITAL, 2008, s.n.).

Nos últimos anos pesquisadores vêm identificando quatro mutações **genéticas** mais comuns, responsáveis pelo início da doença de Alzheimer. São elas: “mutação no precursor β -amilóide proteína (APP), mutações no alelo ApoE e Presenilina 1 e 2” (COOREY, GUPTA e SHUNPHIOGLU, 2020). Mas a partir de estudos recentes desenvolvidos de forma associada ao sistema de sequenciamento de genoma, foi possível determinar variações de polimorfismo em vários lugares simultaneamente. Tendo maior poder estatístico, a implementação do método vem elencando várias **mutações potenciais** que podem não só ser responsáveis pelo aparecimento da DA como também ser hereditários. Há ainda o desenvolvimento de ferramentas de bioinformática e análise do gene para codificação de proteínas em tecidos cerebrais, havendo um potencial de uso como marcador de diagnósticos. Assim pontuam Coorey, Gupta e Shuphioglu:

mais estudos transcriptômicos podem ser sugeridos para fornecer uma estratégia promissora para determinar o risco de DA para medidas de penetração e potencialmente para cessar neurodegeneração. Uma publicação recente revisou a associação da metabolômica no início da DA, uma vez que deu

⁹ As células gliais têm íntima relação com as sinapses e na modulação do ambiente sináptico. (GOMES, TORTELLI e DINIZ, 2013)

uma impressão genética [...] e fatores ambientais da doença. O cérebro consome a maior proporção de glicose metabolizada para geração de energia. No entanto, o comprometimento metabólico e a consequente redução da captação de glicose são comumente vistos na DA. Todas essas estratégias podem ser imensamente utilizadas no desenvolvimento de novas terapêuticas para controlar DA. (2020). [Trad. Livre].

O estudo dos eventos que ocorrem dentro da célula ou no organismo, ou seja estudar o perfil metabólico que se relaciona ao princípio da doença de Alzheimer, pode ajudar a antecipar um diagnóstico e/ou realizar o seu controle.

Um outro ponto relevante que ganha atenção das pesquisas mais recentes é o papel da micróglia (tipo de célula do sistema nervoso central que faz vigilância ativa do tecido cerebral e medula) relacionadas também à imunidade, com papel na manutenção da homeostase do cérebro. Segundo Coorey, Gupta e Shunphioglu (2020), a neuroinflamação induzida por microgliopatia é considerada uma das principais causas patológicas de neurodegeneração:

Disfunção da microglia levando a neuroinflamação, comumente conhecida como microgliopatia, é um tipo comum de gliose, associada a várias mutações genéticas, incluindo o receptor desencadeador expresso nas células mieloides-2 (TREM-2). (*Ibdem*). [Trad. Livre].

Tem sido amplamente discutida a associação entre o gene TREM-2 e a microgliopatia como ponto relevante aos estudos dos distúrbios neurodegenerativos, especialmente a doença de Alzheimer. “A completa supressão do TREM-2 em modelos camundongos com DA revelou impacto na ativação microglial, havendo diminuição na quantidade de micróglia ao redor das placas, contudo, o mecanismo preciso ainda está por ser entendido” (COOREY, GUPTA e SHUNPHIOGLU, 2020).

O papel de outros genes também tem sido estudado em relação à micróglia. Enquanto isso, os tratamentos mais comuns para a DA utilizam inibidores

da atividade da acetilcolinesterase, como donepezil, galantamina, e outros antagonistas no cérebro. O direcionamento de moduladores imunológicos específicos (e seus genes relacionados) também tem sido popular na literatura recente. Por exemplo:

Como evidenciado em um recente estudo, uma característica de expressão privativa de genes M1 da micróglia foi restaurada em camundongos transgênicos apontando a propriedade anti-inflamatória da curcumina na micróglia. Recentemente [...] introduzido como uma terapia. No entanto, até agora estes avanços terapêuticos visam o controle dos sintomas [...] (*Ibdem*) [Trad. Livre].

Significa dizer que, embora não haja resolução de longo prazo para a neurodegeneração ou que comprove prevenção da doença, conforme as pesquisas se expandem vários desdobramentos de descobertas se tornam possíveis. Desde a extrema relevância do mapeamento genético, entendimento do metabolismo e alterações decorrentes de DA, à relevância da atuação de enzimas específicas e proteínas de modo equilibrado. Mesmo o consumo alimentar tem relevância. No caso da substância ativa da cúrcuma, como citado acima e do CBD a contribuição tem sido considerada benéfica; já o glúten figura como potencial agente inflamatório do cérebro e do corpo, que deve ser evitado (PERLMUTTER, 2020). Um desdobramento de grande importância em pesquisas de DA, especialmente para melhor proveito das potencialidades terapêuticas da cannabis, se refere ao conhecimento do sistema endocanabinoide, tratado a seguir.

3. CONHECENDO O SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Estudos emergentes vêm se ocupando de analisar o sistema endocanabinoide considerando simultaneamente as possibilidades de tratamento da doença de Alzheimer, em decorrência da relevância que este sistema exerceu em

doenças neurodegenerativas, especificamente no tocante à neuroproteção e redução de inflamação (referente à Doença de Parkinson (DP) e DA, respectivamente), chamando atenção significativa dos pesquisadores. É relevante rever a literatura a respeito do uso atual do sistema endocanabinóide como um alvo de drogas para as doenças neurodegenerativas mais comuns, bem como discutir o uso de canabinoides externos, especialmente o delta-9-tetrahydrocannabinóide (THC) e o canabidiol (CBD). Presentes na *Cannabis sativa*, as substâncias indicaram neuroproteção em modelos animais tanto com doença de Parkinson quanto doença de Alzheimer (COOREY, GUPTA e SHUPHIOGLU, 2020).

Enquanto os Estados Unidos encampavam uma série de obstáculos sócio-políticos à realização de pesquisa com cannabis acerca de seus benefícios (o que permanecia mais restrito ao campo exotérico) e buscava insistentemente demonstrar seus efeitos deletérios por meio do Instituto Nacional de Abuso de Drogas Americano, uma série de descobertas aconteceram nos anos 1960, em Israel. O cientista químico Raphael Mechoulam, professor de química medicinal na Universidade Hebraica de Jerusalém, identificaria e sintetizaria o tetrahydrocannabinol (THC) em 1964, com estudos sobre farmacologia, bioquímica, e efeitos clínicos da cannabis (GROSSO, 2020).

Na sequência, ele chega à descoberta de receptores no sistema nervoso central (SNC), onde substâncias como morfina e heroína (opioides) se ligavam, havendo presença de abundantes receptores canabinoides (CB1 e CB2), espalhados pelo corpo. Realizou-se o mapeamento das respectivas localizações, sendo encontrados também em tecido cerebral. Em 1990, o pesquisador e sua equipe descrevem o primeiro neurotransmissor, que possuía molécula semelhante ao THC e se associava aos receptores aos quais o THC em si também se associava. Descobriu-

se ainda uma segunda molécula, chamada 2-arachidonoylglycerol (2-AG), que interage entre os receptores canabinoides CB1 e CB2.

Traçando os caminhos metabólicos do THC, os pesquisadores detectaram um arranjo de sinalização molecular que estava relacionado com a regulação de um extenso conjunto de funções biológicas. A este arranjo chamaram Sistema Endocanabinoide, referindo-se à planta que conduziu à descoberta:

Esse sistema dotado de receptores e neurotransmissores específicos foi identificado em inúmeras espécies de minhocas, sanguessugas, peixes, répteis, anfíbios, mamíferos, incluindo o homem, supostamente um sistema de sinais tão antigo na história evolutiva que deve servir a funções importantes e básicas na fisiologia [...] se sabe que a sinalização gerada da associação entre receptor e uma substância canabinoide é capaz de nodular dor e analgesia, inflamação, apetite, motilidade intestinal e ciclos de sono, juntamente com a atividade de células imunes, hormônios e outros neurotransmissores que alteram o humor, como serotonina, dopamina e glutamato. Os receptores CB1 e CB2 são capazes de reconhecer e responder a três tipos de agonistas canabinoides: canabinoides de ácidos graxos endógenos; os fitocannabinoides concentrados na resina oleosa dos brotos e folhas da planta de maconha e canabinoides sintéticos comercializados como medicamentos.¹⁰ (GROSSO, 2020).

Além dos canabinoides endógenos, existem também os exógenos - os não produzidos pelo corpo humano, à exemplo do CBD e do THC provenientes das folhas da cannabis (fitocannabinoides) e aqueles produzidos sinteticamente (fármacos). Tanto o THC quanto o CBD atuam nos receptores primários CB1 e CB2 presentes no corpo humano. O primeiro encontra-se predominantemente no cérebro e sistema nervoso

¹⁰ Chamam-se agonistas as substâncias capazes de se ligarem a um receptor celular, ativando-o para provocar uma resposta biológica. Os receptores existentes no corpo humano funcionam ao serem estimulados ou inibidos por agonistas (ou antagonistas) que podem ser endógenos ou exógenos. Neurotransmissores e hormônios são classificados como agonistas endógenos, enquanto determinados fármacos são agonistas exógenos. Ambos objetivam produzir uma determinada ação na célula (resposta biológica). Os agonistas endógenos são um composto naturalmente produzido pelo corpo, que se liga ao receptor e o ativa. Por exemplo, o agonista endógeno para receptores de dopamina é a dopamina; para receptores de serotonina é a serotonina. O termo canabinoides de ácidos graxos endógenos se refere ao composto que é gerado pelo próprio corpo (endógeno), a partir do consumo de ácidos graxos essenciais que o nosso organismo não produz, como ômega 3, 6 e 9. Os endocannabinoides podem ser produzidos a partir de 9 ácidos graxos. Uma vez produzidos, ativarão os receptores presentes no sistema endocanabinoide (HUDSON, 2019).

central, o mesmo que se refere à recepção do endógeno anandamida. Já o CB2 é encontrado no sistema imunológico e suas estruturas (BAGGELAAR, MACCARONE e STELT, 2018).

Segundo Grosso (2020), falhas no funcionamento do sistema endocanabinoide conduzem a doenças importantes¹¹, por isso as atenções se voltam para os produtos da cannabis ricos em CBD, com ou sem THC. As pesquisas começam a apontar que os endocanabinoides contribuem para as principais funções do organismo. Seus receptores estão espalhados em todo o corpo humano, presentes em membranas celulares do cérebro, órgãos, glândulas, tecidos conjuntivos e células do sistema imunológico.

O propósito deste sistema é a estabilização do ambiente interno do corpo, a homeostase. Permitindo a comunicação e coordenação entre as células, o estímulo destes receptores gera variados mecanismos fisiológicos, regulando estes processos. Nisso se inclui o apetite, a dor, inflamações, termorregulação, pressão intraocular, controle muscular, sensação, metabolismo, equilíbrio de energia, qualidade do sono, resposta a estresse, humor, memória, motivação/recompensa.

3.1 SISTEMA ENDOCANABINOIDE E ALZHEIMER

Vem chamando atenção significativa no estudo de Alzheimer e outras doenças na última década. O conhecimento de que compostos canabionoides externos, tal como os fitocanabinoides extraídos da *cannabis sativa*, podem atuar no cérebro, colocou o sistema endocanabinoide no centro do desenvolvimento de novas

¹¹ A literatura médica não lista uma relação fixa de doenças. Costuma-se citar que falhas no sistema pode resultar no desenvolvimento de fibromialgia, artrite reumatoide, inflamação gastrointestinal, câncer, Alzheimer e outros. A alteração de funcionamento pode ser tanto deficitária quanto por excesso. Por exemplo, se os canabinoides endógenos responsáveis pela regulação da serotonina não funcionam corretamente, pode ocorrer a elevação dos níveis do composto (serotonina) causando enxaqueca; ou pode ocorrer a redução demasiada nos níveis, causando fibromialgia.

terapêuticas. Presume-se que os endocanabinoides fazem a mediação e modulação das funções sinápticas e novas pesquisas buscam ajudar na elucidação do mecanismo molecular exato, dado que os processos são complexos, incluindo aprendizagem, memória e funções cognitivas (COOREY, GUPTA e SHUPHIOGLU, 2020).

A coexpressão de CB1R e GPR55 mostrou significativa neuroproteção contra a toxina MPP+ indutora de Parkinson. Estudo semelhante foi realizado usando linhas de células PC12 [com Doença de Parkinson] induzida por neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA), modelo tratado com anandamida e observada **neuroproteção mediada por anandamida através da prevenção da apoptose**. Além disso, semelhante ao efeito da anandamida, o endocanabinoide 2-AG tem mostrado neuroproteção contra neurotoxina indutora de Parkinson para prevenir a apoptose celular [...] tratada em combinação com éter de noladina [2-AG] induziu **semelhante neuroproteção contra toxicidade de A β em linhas celulares de Doença de Alzheimer**. (*Ibdem*). [Trad. Livre]. Grifo nosso.

Assim evidenciam-se as pesquisas em andamento. Mesmo que, conforme os pesquisadores os ensaios peçam medidas adicionais de otimização, é primordial que os estudos prossigam e novos comecem, com enfoque nas “estratégias para manipular as concentrações internas de endocanabinoides como terapêutica para neuroproteção em DP e DA” (COOREY, GUPTA e SHUPHIOGLU, 2020).

Com relação à doença de Alzheimer ainda seriam poucas as publicações com dados significativos que evidenciem potencial terapêutico em benefício do sistema canabinoide. Um estudo concluiu que os níveis de expressão CB1R aumentam com a idade (ou que aumentam com a progressão da DA). Ao passo em que outro estudo realizado com camundongos com Alzheimer e neurotoxicidade induzida apontou que embora o fator idade ou progressão da doença eleve a expressão de CB1R, a ativação do receptor por meio do agonista CB1R exerce neuroproteção. Ou seja, “da combinação de todos os resultados citados surge a

necessidade de compreender as interconexões associadas ao Sistema Endocanabinoide e seus componentes para o desenvolvimento de alvos precisos de drogas” (*Ibdem*).

3.2 CBD E THC NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Como esclareceram Cooray, Gupta, Shuphioglu (2020) e outros pesquisadores, não só os neurotransmissores como os fitocanabinoides atuam enquanto ligantes para os receptores do sistema. Dos mais de 60¹² tipos de canabinoides diferentes que se encontram na planta *cannabis sativa*, o CBD (canabidiol) e o THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) são largamente estudados por suas atuações sobre os modelos de DP e DA, no controle de sintomas motores e não motores.

Os cientistas relatam a realização de estudos com modelos camundongos portadores de DA tratados com CBD, em que se observou significativa redução de expressão da proteína A β (beta-amiloide), mas não mostrou efeito sobre A β 40/ A β 42 solúvel e insolúvel, no córtex e no hipocampo. Nesse sentido afirmam que dados inicialmente contraditórios reforçam a necessidade de se identificar as formas precisas de atuação das substâncias e dos caminhos moleculares, o que requer mais estudos quanto à neurodegeneração em Alzheimer. Ressaltam porém, que a despeito destas contradições, o mesmo estudo também relata atuação do CBD como medicamento potencial para a terapia preventiva de longo prazo para DA, com impacto positivo nos

¹² Os autores fazem referência a este número; outros apontam número diverso. De acordo com a HempMeds até o momento, pesquisadores indicaram mais de 120 canabinoideis já identificados. Contudo, uma lista atual e completa de todos ainda não está disponível. É possível conferir a maioria na obra '*Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents*', de Rudolf Brenneisen (sem edição em português).

aspectos da retirada social (tendência a não sociabilidade) e reconhecimento facial, déficits comuns relacionados à doença.

Cooray, Gupta, Shuphioglu (2020) destacam por fim que, ainda que os mecanismos moleculares não sejam plenamente compreendidos atualmente, primatas celulares e não humanos pesquisados apontaram efeitos positivos também para a neurodegeneração e acrescentam uma anotação importante: “a literatura evidenciou que a combinação de THC-CBD apresentou melhor efeito neuroprotetor em comparação com a administração individual dos dois compostos” (*Ibdem*). Evidentemente, o resultado nesse sentido dependerá da dose e do tempo, bem como das proporções adequadas do THC administrável para a quantidade de CBD respectiva. Os uso de fitocanabinoides em ensaios clínicos baseados em DA ainda é limitado de modo que a tendência de usá-los como drogas terapêuticas para doenças neurodegenerativas tem sido feita com o desenvolvimento de canabinoides sintéticos¹³.

Enquanto isso, estudos realizados por pesquisadores do Centro de Saúde Mental de Abarbanel, Departamento de Psicologia da Universidade Bar-Ilan (Israel) e Sackler Faculdade de Medicina em Tel-Aviv (Israel), publicaram em em 2016 um estudo sobre o tetrahydrocannabidiol como tratamento em potencial para a doença de Alzheimer. O objetivo era mensurar a eficácia e segurança do óleo medicinal de

¹³ Cooray, Gupta, Shuphioglu (2020) citam a exemplo de canabinoides sintéticos as substâncias HU-210, JWH-018 e JWH-073. Segundo os pesquisadores, estes agonistas sintéticos que agem no CB1R do Sistema Endocanabinoide “consistem principalmente em THC, o composto psicoativo, em vez de CBD” e apontam que estes sintéticos estariam se tornando populares para uso recreativo, “vez que não são detectados por testes de drogas”, porém, seus efeitos adversos não são elucidados. O ponto merece atenção em face das rígidas proibições e obstáculos ao THC fitocanabinoide e a permissividade relatada pelos autores da substancia sintetizada em laboratório. Válido também observar nesse ponto os discursos de proibição dos Estados sobre acesso à planta versus as normas voltadas à produção farmacêutica, de viabilização.

cannabis contendo THC como um adicional à farmacoterapia, em melhoramento comportamental e sintomas psicológicos decorrentes da demência. Onze pacientes foram selecionados para um teste de 4 semanas. O resultado foi que dez pacientes completaram o teste havendo redução significativa no índice referente à impressão clínica global (de 6.5 para 5.7) e na pontuação do Inventário Psiquiátrico – NPI, gravado (44.4 para 12.8). De acordo com os pesquisadores, os domínios de diminuição significativa no Inventário foram agitação/agressão, irritabilidade, delírios, apatia, sono e angústia do cuidador. “Conclusão: a adição do óleo medicinal da cannabis à farmacoterapia do paciente com DA é segura e uma opção de tratamento promissora” (ASSAF, *et al.*, 2016).

3.3 RELEVÂNCIA DO EFEITO ENTOURAGE NO USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS

A síntese de moléculas únicas tem sido o modelo dominante para o desenvolvimento farmacêutico de canabinoides sintéticos. Porém, a sinergia botânica demonstrada contemporaneamente de forma ampla, indica as contribuições farmacológicas que trazem os canabinoides menores e os terpenoides da Cannabis para o conjunto do efeito farmacológico da planta (RUSSO, 2019).

O efeito acima relatado, estudado pelo Dr. Ethan Russo, foi apontado já em 1998 pelos pesquisadores Raphael Mechoulam, e Shimon Ben-Shabat, ao defenderem que o sistema endocanabinoide possuía uma variedade de produtos “inativos” resultantes do metabolismo de substâncias e moléculas intimamente relacionadas que aumentavam de forma acentuada a atividade dos canabinoides endógenos primários anandamida e 2-AG. Mechoulam e Bem-Shabat chamaram esta dinâmica de efeito entourage (ou efeito comitiva). Segundo Russo (2019), isso

“ajudou a explicar como as drogas botânicas eram frequentemente mais eficazes do que seus componentes isolados”. Exemplos mais recentes ilustram a questão:

Em um ensaio randomizado controlado de extratos à base de Cannabis em pacientes com dor intratável, apesar de um tratamento com opióides otimizado, o extrato predominante de THC falhou em se demarcar favoravelmente em face do placebo, ao passo que um extrato de planta completo com THC e canabidiol (CBD) provou-se [...] **significativamente melhor do que ambos** [opióides ou THC isolado] (Johnson et al., 2010), sendo a única diferença saliente a presença de CBD no último.

Em estudos de analgesia em animais, o CBD puro produz uma curva de dose-resposta bifásica de modo que doses menores reduzem as respostas à dor até que um pico seja alcançado, após o qual aumentos adicionais na dose são ineficazes. Curiosamente, a aplicação de um extrato de Cannabis de espectro completo com doses equivalentes de CBD elimina a resposta bifásica em favor de uma curva de dose-resposta linear, de modo que o extrato botânico é analgésico em qualquer dose sem efeito teto observado. (RUSSO, 2019).

Ainda outro estudo recente, de acordo com o autor, a respeito de linhas diversas de células de câncer de mama humano em cultura e tumores implantados, revelou a superioridade de um tratamento com extrato de Cannabis (chamado *full spectrum*) ao THC puro. Aparentemente tal resultado se deve à presença de pequenas concentrações de cannabigerol (CBG) e ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) no extrato integral. Conclusão semelhante se observou em testes de aplicação de canabidiol como anticonvulsivante: empregaram-se cinco extratos diferentes com concentrações iguais de CBD em camundongos com convulsões induzidas, em que, embora todas as cinco substâncias tenham demonstrado benefícios, diferenças notórias destacaram a relevância dos componentes menores.

Russo (2019) sugere que uma preparação de cannabis ou isolamento de molécula única de forma pura implica na redução do potencial sinérgico na utilização do extrato. Sobre este tópico comenta ainda as informações médicas de profissionais que aplicavam alto teor de CBD no tratamento de epilepsia grave, síndrome de Dravet

e Lennox-Gastaut. Os resultados mostraram que 71% dos pacientes melhoraram com extratos com CBD predominante, enquanto 36% melhorou com CBD purificado. Ambos os grupos melhoraram em 50% com relação à frequência das crises e 10% se livraram delas. Mas um dado que chama atenção pela divergência marcante, são as doses diárias: o grupo que melhorou com CBD purificado precisou de 27,1mg; os que melhoraram com extrato de Cannabis rico em CBD usou uma dose de 22%, daquela necessária ao grupo que usou o CBD isolado. Além do mais, registrou-se a ocorrência comprovadamente maior de eventos adversos (tanto leves como graves) em pacientes que usavam CBD purificado, comparado aos pacientes que usaram extrato rico em CBD.

Os pesquisadores atribuem esse resultado (menores efeitos adversos no consumo do extrato) à menor dose utilizada, “que foi alcançada em sua opinião pelas contribuições sinérgicas de outros compostos de entourage. Tais observações suportam a hipótese de maior eficácia para extratos de Cannabis combinando vários componentes anticonvulsivantes como CBD, THC, THCA, THCV, CBDV, linalol [...]” (RUSSO, 2019). É possível concluir que o uso completo da planta se assemelha mais benéfico aos pacientes do que a utilização de substâncias isoladas (seja CBD, THC ou outras), pois mesmo os canabinoides menores ou os terpenos tem função importante no efeito conjunto que a cannabis produz. Obviamente, há de se observar as doses, concentrações respectivas e tempo de utilização.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer atinge cerca de 35,6 milhões de pessoas no mundo (diagnosticadas) e no Brasil estima-se que existam 1,2 milhão de casos sendo a maior parte sem diagnóstico, segundo informa o Ministério da Saúde. De acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer, seriam 50 milhões casos no ano de 2020,

chegando a 82 milhões em 2030 e 152 milhões de pessoas convivendo com demência em 2050. Destas, 68% serão de países de baixa e média renda. A proporção é de que a cada 3 minutos há um novo caso de demência no mundo.

As pesquisas e estudos também seguem se ampliando. Contudo, não na amplitude necessária, provavelmente. Apesar disso, as últimas décadas trazem descobertas que merecem atenção: o fato de que os endocanabíoides contribuem para as principais funções do organismo e a evidência do papel relevante do Sistema Endocanabinoide no corpo humano. No caso dos primeiros, realizam mediação e modulação das funções sinápticas, e no segundo, a manutenção da homeostase do corpo, influenciando mecanismos que refletem no apetite, na dor, em inflamações, no metabolismo, equilíbrio de energia, qualidade do sono, resposta a estresse, humor, memória e outros processos que geralmente integram o quadro das disfunções neurodegenerativas. Assim, o desenvolvimento e aperfeiçoamento de estratégias de manipulação das concentrações internas de endocanabíoides enquanto terapêutica para neuroproteção, são técnicas relevantes aos pacientes com Doença de Alzheimer.

Observa-se que os tratamentos tradicionais voltados à DA se concentram nas tentativas de retardar os efeitos da condição, mas sem resultados de fato positivos. E ainda, que as pesquisas que se desenvolvem até o momento enfocam principalmente em estudos epidemiológicos e de corte clínico. Há, porém, necessidade de investigação de base molecular, essencial à compreensão profunda do funcionamento do Sistema Endocanabinoide e seus componentes. Bem como importa também identificar as determinações genéticas relacionadas a este sistema e que estão envolvidas no início da DA, a fim de prevenir, cessar ou reparar a neurodegeneração.

Ressalta-se por fim que, a despeito das tentativas tecnológicas recentes que buscam reinventar ou reproduzir a dinâmica dos fitocannabinóides fora da Cannabis (e a despeito de que isso possa realmente ser feito), os dados que sustentam a existência da sinergia dessa planta e a plasticidade do seu genoma sugerem uma realidade que dispensa o investimento em hospedeiros alternativos. Além do mais, a ampla gama de fitocannabinóides atuando de forma conjunta (substâncias principais e substâncias menores) traz resultados mais benéficos e positivos, com redução de efeitos adversos e consumo de concentrações de extrato mais baixas. Nas palavras de Russo (2019), “a planta faz melhor”.

Evidentemente, não está tudo dado. Como foi visto, são necessárias mais pesquisas para compreensão e aprofundamento, tanto no que toca ao funcionamento do Sistema Endocanabinoide e receptores edocanabioides com seu importante papel no funcionamento neuronal, como à própria doença de Alzheimer. Contudo, em face das terapias tradicionalmente utilizadas na prática médica, a utilização da Cannabis surge revestida de possibilidades positivas para DA e outras condições relacionadas à neurodegeneração.

5. REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Estatísticas. Disponível em www.abraz.org.br. Acesso em: set 2020.

BAGGELAAR, M. P. MACCARONE, M. STELT, M. van der. 2-Arachidonoylglycerol: A signalig lipid with manifold actions in the brain. **Progress in Lipid Research**. 71: 1-17. ISSN 1879-2194. PMID 29751000. Doi: 10.1016/j.plipres.2018.05.002.

BARBOSA, M. G. A. *et al.* O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e442986073-e442986073, 2020.

BRITO, P. **A patologia da doença de Alzheimer**. [Publicação online]. Disponível em: <http://neuropatologiapaulobrito.com>.

COOREY, R. GUPTA, V. SHUPHIOGLU, 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** (2020) 57:4878–4890. Received: 5 November 2019 /Accepted: 31 July 2020 / Published online: 19 August 2020. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>

GOMES, F.C.A. TORTELLI, V.P. DINIZ, L. Neurociências. Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão. **Estudos Avançados**. Vol.27 no.77. São Paulo: 2013. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142013000100006>

GROSSO, AF. Cannabis: from plant condemned by prejudice to one of the greatest therapeutic options of the century. **J Hum Growth Dev**. 2020; 30(1):94-97. DOI: <http://doi.org/10.7322/jhgd.v30.9977>. Disponível em: <https://revistas.marilia.unesp.br/index.php/jhgd/article/view/9977>

HUDSON, R. et al. Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of 9-Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1-2 Phosphorylation. **The Journal of Neuroscience**. 39. 8762-8777. ISSN 1529-2401. PMC 6820200. PMID 31570536. Doi:10.1523/JNEUROSCI.0708-19.2019.

MINISTERIO DA SAÚDE. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em [21/9 – Dia Mundial da Doença de Alzheimer e Dia Nacional de Conscientização da Doença de Alzheimer \(saude.gov.br\)](https://www.saude.gov.br) Acesso em set. 2020.

PAULA, V.J.R de. GUIMARÃES, F.M. FORLENZA, O.V. Papel da Proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Rev. Psiquiatr. Clín.** vol.36 no.5. São Paulo: 2009. Doi <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832009000500004>

PERLMUTTER, D. **A dieta da mente**: descubra os assassinos silenciosos do seu cérebro. Trad. André Fontenelle. 2ª ed.. São Paulo: Paralela, 2020.

RAFFAELLI JR, E. SILVA NETO, R. ROESLER, C. De P. **Dor de Cabeça** – Um guia para entender as dores de cabeça e seus tratamentos. São Paulo: Prestígio. 1 ed. 2005.

RUSSO, E. B. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. **Frontiers in Plant Science**. Vol. 9. Ano 2019. Doi:10.3389/fpls.2018.01969. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpls.2018.01969>.

SAYEG, N. **Neuropatologia**. AlzheimerMed. [publicação online: s.d.]. Disponível em alzheimermed.com.br.

SERENIKI, A. VITAL, M. A. B. F. **A doença de Alzheimer**: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Ver Psiquiatr RS. 2008;30 (1 Supl). Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rprs/v30n1s0/v30n1a02s0.pdf>

SHELEF, A. et al. Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An-Open Label, Add-On, Pilot Study'. **Journal of Alzheimer's Disease**, vol. 51, no. 1, Jan. 2016 : 15 – 19. Doi: 10.3233/JAD-150915