

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JAQUELINE DOS SANTOS FRANÇA
RAÍSSA MARIA SABINO SILVA
SABRINA SIMONE DA SILVA

**Utilização do Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer:
Revisão Integrativa de Literatura**

RECIFE/2024

**JAQUELINE DOS SANTOS FRANÇA
RAÍSSA MARIA SABINO SILVA
SABRINA SIMONE DA SILVA**

**Utilização do Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer:
Revisão Integrativa de Literatura**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC do Curso
de Bacharelado em farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA,
como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Iago Orleans
Pinheiro Monteiro

RECIFE
2024

**JAQUELINE DOS SANTOS FRANÇA
RAÍSSA MARIA SABINO SILVA
SABRINA SIMONE DA SILVA**

**Utilização do Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer:
Revisão Integrativa de Literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de Farmácia Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Prof. Dr. Iago Orleans Pinheiro Monteiro

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

AGRADECIMENTOS

Jaqueline França: Primeiramente quero agradecer a Deus, por ter mim permitido realizar meu sonho de ser Farmacêutica, sem ele na minha vida eu não teria conseguido, A minha filha Gabi, que sempre me ajudando com os irmãos e mim apoiando em tudo esse apoio foi fundamental, e a Davi e Valentina meus pequenos, que mesmo sem entender muita coisa sabia o porque da minha ausência, aos professores da unibra, meu muito obrigado pelo conhecimento passado e toda dedicação ao meu orientador professor Iago Orleans, obrigada pelo carinho e atenção nos mínimos detalhes desse trabalho.

Raíssa Sabino: Primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso fosse possível, e não somente nestes 5 anos de graduação, mas que em todos os momentos se faz presente em minha vida.

À minha mãe Rosangela, que sempre foi meu apoio incondicional e a quem eu dedico toda a minha força de vontade de querer ser farmacêutica.

À minha avó Regina, uma professora já aposentada, que durante toda sua vida sempre acreditou que a educação é capaz de transformar vidas.

Ao meu esposo Walber, que além de ter sido meu colega de classe, companheiro de estudos, também foi responsável por lidar com todas as adversidades que ao longo dessa trajetória tive que enfrentar.

Ao meu orientador Iago Orleans, que com muita paciência e sabedoria soube nos ajudar a produzir com muita maestria o nosso TCC.

À todos os professores da Unibra pelos ensinamentos prestados ao longo dessa jornada.

Sabrina Silva: Quero expressar minha imensa gratidão ao meu Deus, que foi minha fonte de força e inspiração durante toda minha jornada acadêmica. Sua presença em minha vida me ajudou a superar todas as minhas dificuldades e a encontrar o caminho certo para alcançar meus objetivos.

Agradeço ao meu esposo Joab, por ter sido meu grande incentivador, sempre me apoiando e me animando nos momentos mais difíceis quando achei que não iria conseguir.

A minha filha Gabi, que mesmo sendo tão pequena entendeu minhas ausências e me apoiou com tanto carinho e compreensão.

Aos professores da Unibra, que me acompanharam ao longo do curso e que, com empenho se dedicaram a arte de ensinar.

Ao meu orientador professor Iago Orleans, pela paciência e dedicação para nos orientar na produção deste trabalho.

E por último mas não menos importante, quero dedicar este trabalho à memória da minha mãe D. Sandra, cujo legado de sabedoria e amor incondicional continuará a inspirar minha vida.

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva, caracterizada por declínio cognitivo, perda de memória e alterações comportamentais, afetando principalmente idosos. Sua fisiopatologia envolve deposição de placas beta-amiloides, formação de novos neurofibrilares e disfunção do sistema colinérgico. O tratamento convencional inclui inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor NMDA, que aliviam sintomas, mas não interrompem a progressão. O canabidiol (CBD) surge como alternativa promissora, devido a suas propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias, embora ainda careça de estudos robustos para padronização e validação clínica. Este estudo busca explorar os efeitos do CBD e suas limitações no manejo da DA. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é descrever o potencial neuroprotetor e anti-inflamatório CBD e suas limitações. Para isto, foi realizada uma revisão integrativa descritiva a partir das bases de dados Medline/PubMed, EBSCO e LILACS/BVS. A amostra escolhida para compor os resultados apresenta 7 artigos, predominantemente em inglês e identificados na base de dados PubMed. Foram priorizados estudos clínicos in vivo e in vitro para uma melhor confiabilidade dos resultados. Os estudos estão dentro da faixa temporal dos últimos 9 anos. Durante as buscas, foi possível observar dificuldades na identificação de estudos randomizados para o público portador de Alzheimer, a maioria dos estudos abordava amostras menores com pequenos ensaios clínicos em humanos e também em modelos animais. Diante disso, foi possível observar que nos últimos 10 anos a margem de publicações focadas no tratamento do Alzheimer com canabidiol foi baixa em comparação a outras condições como autismo (89%), Epilepsia (76%) e Parkinson (64%). Isso demonstra o quão importante é a publicação de abordagens científicas que tragam o tema de forma direta.

Palavras-Chaves: Doença de Alzheimer, Canabidiol, Neuroproteção.

Use of Cannabidiol in the Treatment of Alzheimer's Disease: Integrative Literature Review

ABSTRACT ou RESUMEN

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition characterized by cognitive decline, memory loss, and behavioral changes, mainly affecting the elderly. Its pathophysiology involves deposition of beta-amyloid plaques, formation of neurofibrillary tangles, and dysfunction of the cholinergic system. Conventional treatment includes acetylcholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists, which alleviate symptoms but do not halt progression. Cannabidiol (CBD) emerges as a promising alternative due to its neuroprotective and anti-inflammatory properties, although it still lacks robust studies for standardization and clinical validation. This study seeks to explore the effects of CBD and its limitations in the management of AD. Therefore, the objective of this work is to describe the neuroprotective and anti-inflammatory potential of CBD and its limitations. For this, an integrative descriptive review was carried out from the Medline/PubMed, EBSCO, and LILACS/BVS databases. The sample chosen to compose the results presents 7 articles, predominantly in English and identified in the PubMed database. In vivo and in vitro clinical studies were prioritized to improve the reliability of the results. The studies are within the time range of the last 9 years. During the searches, it was possible to observe difficulties in identifying randomized studies for the public with Alzheimer's, most of the studies addressed smaller samples with small clinical trials in humans and also in animal models. In view of this, it was possible to observe that in the last 10 years the margin of publications focused on the treatment of Alzheimer's with cannabidiol was low compared to other conditions such as autism (89%), Epilepsy (76%) and Parkinson's (64%). This demonstrates how important it is to publish scientific approaches that address the topic directly.

Keywords: Alzheimer's Disease, Cannabidiol, Neuroprotection.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	Doença de Alzheimer
APoE	Apolipoproteína E
APoE4	Apolipoproteína E 4
APP	Proteína precursora amiloide
PS1	Presenilina 1
PS2	Presenilina 2
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
NMDA	N-metil-D-aspartato
CBD	Canabidiol
TNF	Fator De Necrose Tumoral
PPAR	Proliferador de Peroxissoma
WnT	Wingless-Int-1
GSK3	Glycogen Synthase Kinase 3
5HT1A	5-hidroxitriptamina
EBSCO	Elton B. Stephens Company
MedLine	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
THC	tetra-hidrocarbinol

SUMÁRIO

1. Introdução.....	08
2 Materiais e métodos.....	10
3 Resultados e discussão.....	12
4 Conclusões.....	16
Referências.....	17

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa de caráter progressivo que afeta principalmente a população idosa, e é caracterizada pela deterioração cognitiva e funcional. Seus principais sinais e sintomas incluem a perda de memória, dificuldades de linguagem, desorientação temporal e espacial, mudanças no humor e comportamento. Além da incapacidade de realizar tarefas diárias e reconhecer pessoas próximas. A evolução dessa condição ocorre de forma gradual, podendo se estender de alguns anos a décadas, e geralmente leva a uma dependência total de cuidados¹. Inicialmente esta condição foi identificada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer, sendo descoberta por meio da observação de uma atrofia neuronal associada a presença de placas senis e novos neurofibrilares no cérebro de pacientes com demência. Seu início se dá a partir de uma perda de memória recente, enquanto as memórias mais antigas se mantêm até os estágios avançados, quando a consciência e o discernimento do paciente também se tornam comprometidos. O declínio cognitivo pode gerar redução na atenção, diminuição da fluência verbal e outras funções mentais, que pode progredir até que a capacidade de manusear objetos e ferramentas cotidianas². Observando pelo ponto de vista fisiopatológico, a DA é marcada pela degeneração dos neurônios colinérgicos e pela redução dos marcadores colinérgicos, como a colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase. A perda sináptica resulta em uma morte neuronal, afetando áreas do cérebro como o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral.³

Geneticamente, a variação na apolipoproteína E (ApoE), especialmente o alelo ApoE4, é o principal fator de risco genético para a forma familiar da doença de Alzheimer. As placas amiloides, que são compostas por agregados de peptídeos β A, são formadas pela clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP) pelas secretases β - e γ -secretases. A produção de colesterol nos neurônios é importante para a formação de aglomerados lipídicos e a regulação da deposição de β A. A redução da síntese de colesterol nos astrócitos pode diminuir a carga amiloide nos neurônios. Com isso, a etiologia da DA é explicada por duas hipóteses principais: a hipótese da cascata amiloide, que sugere que a neurodegeneração começa com a clivagem da APP, levando à formação de placas senis, e a hipótese colinérgica, que propõe que a disfunção do sistema colinérgico pode causar déficits de memória semelhantes aos da DA⁴.

Sendo assim, a evolução da DA pode ser dividida em quatro estágios principais: pré-demência, leve, intermediário e avançado (terminal). Na fase de pré-demência, os sintomas são sutis e frequentemente confundidos com sinais normais do envelhecimento. No estágio leve, há lentificação cognitiva, episódios de ausência e perda de memória recente, com duração média de dois a três anos antes do agravamento. Já no estágio intermediário, observa-se uma progressão na perda de memória, dificuldades na fala e comunicação, além da incapacidade de realizar movimentos voluntários. No estágio avançado, todas as funções cerebrais estão comprometidas, incluindo alterações significativas no sono e humor, e sintomas psicóticos. Esta fase pode durar de oito a doze anos⁵.

À medida que a idade avança, a doença pode estar associada a perda de sinapses, morte neuronal e declínio cognitivo. Quando o aparecimento ocorre antes dos 65 anos, é considerado precoce, geralmente em indivíduos com predisposição genética. Este tipo é conhecido como DA familiar, relacionado a mutações autossômicas no gene da proteína precursora amiloide (APP) ou nos genes presenilina 1 e 2 (PS1 e PS2). A forma tardia, chamada DA esporádica, pode ser desencadeada por fatores como obesidade, campos eletromagnéticos, exposição à radiação e traumatismo craniano⁶. De acordo com dados Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indicam que no Brasil, de 40 a 60% dos casos de comprometimento cognitivo e demência são atribuídos à DA, com 10% especificamente relacionados à doença de Alzheimer. Indivíduos brancos do sexo feminino têm uma probabilidade maior de desenvolver a condição, sendo uma a cada seis mulheres e, para os homens, a proporção é de um a cada 11⁷.

O tratamento convencional da DA envolve o uso de inibidores da acetilcolinesterase, como donepezila, rivastigmina e galantamina; e antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), como a memantina. Esses medicamentos, embora possam aliviar temporariamente os sintomas cognitivos, não impedem a progressão da doença. Além disso, estão frequentemente associados a efeitos adversos significativos, como náuseas, vômitos, diarreia, insônia, tontura e confusão, o que pode afetar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes⁸. Diante dessas limitações, o CBD surge como uma alternativa terapêutica, por ser um composto não psicoativo derivado da planta *Cannabis sativa*. O CBD é reconhecido por suas propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes, o que pode levar a diversos benefícios no tratamento da DA, ao reduzir a neuroinflamação, proteger contra a degeneração neuronal e aliviar sintomas comportamentais como agitação e agressividade⁹.

O principal mecanismo de ação do CBD é sua interação com o receptor 5HT1A, um receptor serotoninérgico, o que contribui para seu efeito ansiolítico. Além disso, o CBD modula outros sistemas de

neurotransmissão, como o glutamatérgico e o dopaminérgico. Em estudos pré-clínicos, o CBD demonstrou várias propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e ansiolíticas. Por exemplo, em culturas neuronais primárias, o CBD mostrou um efeito antioxidante significativo contra o glutamato, um neurotransmissor excitotóxico, e protegeu as células neuronais da toxicidade induzida pelo peptídeo β -amiloide, associado à DA. O CBD também inibiu a hiperfosforilação da proteína tau, um dos processos patológicos centrais na DA¹⁰.

O CBD também influencia a via de sinalização Wnt, que é uma via importante para o desenvolvimento neural e a homeostase neuronal na idade adulta. O CBD vai agir reduzindo a ativação do gene chamado GSK3, que é um inibidor da via Wnt, inibi a deposição de β -amiloide e a hiperfosforilação da proteína tau, resultando na diminuição do estresse oxidativo¹¹. Os receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) também são modulados pelo CBD, desempenhando um papel importante na neuroinflamação associada à DA. O CBD pode aumentar a sobrevivência neuronal, reduzir a apoptose e os níveis da proteína precursora de amiloide. O CBD também diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas, suprimindo a atividade pró-inflamatória e neuroinflamatória¹².

Apesar de tantos benefícios citados na literatura, a incipiência de estudos sobre os benefícios e limitações do uso do canabidiol (CBD) evidencia uma necessidade de pesquisa para compreender plenamente seu potencial terapêutico e suas possíveis restrições. Embora evidências iniciais sugiram que o CBD possa oferecer efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios, a variabilidade na resposta individual e a falta de padronização nas formulações e dosagens utilizadas dificultam a aplicação clínica generalizada¹³. Sendo assim, considerando o potencial neuroprotetor e anti-inflamatório do CBD para o tratamento da Doença de Alzheimer e a necessidade da realização de estudos que demonstrem as nuances do manejo, este estudo tem como objetivo principal descrever o potencial neuroprotetor e anti-inflamatório CBD e suas limitações, respondendo à questão de investigação: "Quais são os efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores do Canabidiol e as suas limitações no manejo da Doença de Alzheimer?"

2. Material e Métodos

O presente estudo se trata de uma pesquisa secundária de abordagem qualitativa, tipo Revisão Integrativa da Literatura. O método foi escolhido por sua capacidade de incorporar diferentes tipos de estudos, tanto experimentais quanto observacionais, e fornecer uma síntese ampla e crítica das informações disponíveis. Essa abordagem é especialmente útil para reunir e contrastar dados empíricos e teóricos, possibilitando uma análise detalhada dos conceitos, descobertas e lacunas na literatura sobre o tema investigado¹⁴.

A estratégia de busca foi estruturada por meio da utilização do mneumonico PICO, baseado na questão de investigação, para incluir artigos publicados nas bases de dados Medline/PubMed, EBSCO e LILACS/BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), conforme mostra o quadro 1. Os descritores utilizados na busca foram obtidos dos sistemas Medical SubjectHeadings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), e as estratégias de combinação dos termos usaram o operador booleano AND. Os termos de pesquisa selecionados, como "Doença de Alzheimer", "Canabidiol", "Neuroproteção", "Efeitos anti-inflamatórios do CBD", e "CBD no tratamento da Alzheimer", foram utilizados para garantir uma busca abrangente e direcionada.

Quadro 1 – PICO e descritores

Questão: Quais são os efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores do Canabidiol e as suas limitações no manejo da Doença de Alzheimer?			
Mneumonico		Descritores em Português	Descritores em Inglês
P (população)	Doença de Alzheimer	Doença de Alzheimer	Alzheimer'sDisease
I (intervenção)	Efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores	Neuroproteção, Efeitos anti-inflamatórios	Neuroprotection, Anti-inflammatoryEffects
Co (Contexto)	Tratamento com Canabidiol	Canabidiol	Cannabidiol

Fonte: autores

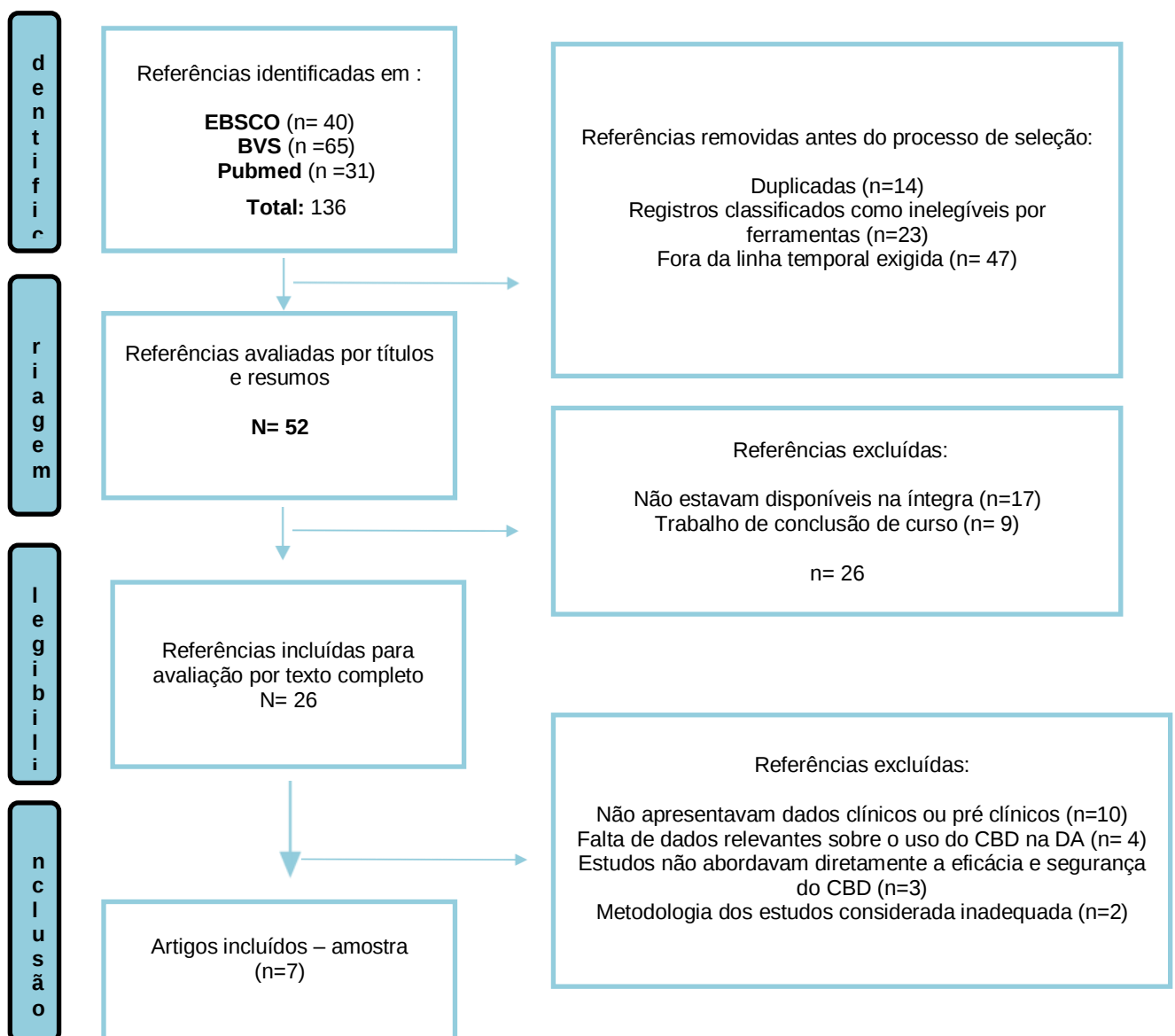
A coleta de dados ocorreu entre junho e novembro de 2024. Os critérios de inclusão foram estabelecidos para selecionar artigos publicados no período de 2015 a 2024, disponíveis na íntegra e escritos em português, inglês ou espanhol. Os artigos escolhidos deveriam abordar o uso do CBD no contexto da DA, focando em sua eficácia terapêutica, segurança e possíveis efeitos adversos. Excluíram-se artigos duplicados,

relatos de experiência, cartas ao editor, revisões de literatura e aqueles que não tratavam diretamente do tema central.

A pesquisa inicial identificou um total de 134 artigos. A revisão de literatura segue etapas fundamentais para garantir a qualidade e a relevância dos estudos incluídos. Inicialmente, na identificação, foi realizada busca ampla em bases de dados relevantes, utilizando descritores e termos específicos para captar o máximo de estudos possíveis. Na fase de seleção, eliminou-se estudos duplicados e analisa-se os títulos e resumos, para verificar a adequação ao tema. Em seguida, a triagem, onde os textos completos dos estudos selecionados são revisados para avaliar se atendem aos critérios previamente estabelecidos.

Na etapa de elegibilidade, os artigos foram cuidadosamente avaliados quanto à sua metodologia, validade e contribuição científica. Por fim, na fase de inclusão, apenas os estudos que cumprem todos os critérios definidos foram integrados à revisão final, compondo a base para análise e discussão¹⁵. Após esse processo, foram incluídos 7 estudos na revisão final. A seleção seguiu as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Fluxograma 1. Identificação de estudos a partir de bases de dados e registros



Fonte: Autores, 2024

3. Resultados e Discussão

3.1 Exposição dos resultados

A amostra escolhida para compor os resultados apresenta 7 artigos, predominantemente em inglês e identificados na base de dados PubMed. Foram priorizados estudos clínicos *in vivo* e *in vitro* para uma melhor confiabilidade dos resultados. Os estudos estão dentro da faixa temporal dos últimos 9 anos. Durante as buscas, foi possível observar dificuldades na identificação de estudos randomizados para o público portador de Alzheimer, a maioria dos estudos abordava amostras menores com pequenos ensaios clínicos em humanos e também em modelos animais. Diante disso, foi possível observar que nos últimos 10 anos a margem de publicações focadas no tratamento do Alzheimer com canabidiol foi baixa em comparação a outras condições como autismo (89%), Epilepsia (76%) e Parkinson (64%). Isso demonstra o quão importante é a publicação de abordagens científicas que tragam o tema de forma direta.

Por fim, foi estruturada uma tabela, onde foram separados os sistemas modelos em *in vivo* e *in vitro*, os tratamentos e efeitos (Tabela 1)

Tabela 1. Artigos selecionados para composição dos resultados

código	Autor/Ano	Sistema Modelo	Tratamento	Efeito
E01	Aso, Sánchez-Pla, Vegas-Lozano, Maldonado, Ferrer, ¹⁴ (2015)	(<i>In vivo</i>) Modelo AD jovem de camundongos transgênicos APP/PS1machos com 6 meses de idade	Extrato de cannabis rico em CBD (0,75 mg/kg CBD), ip diário, 5 semanas	Reverteu o déficit de memória de reconhecimento de objetos ↓ astrogliose
E02	Aso, E., Andrés-Benito, P., and Ferrer, I. ¹⁵ (2016)	(<i>In vivo</i>) Camundongos machos transgênicos modelo AD envelhecidos APP/PS1com 12 meses de idade	Extrato de cannabis 1:1 CBD:THC (0,75 mg/kg cada CBD e THC), ip diário, 5 semanas	Reverteu o déficit de memória de reconhecimento de objetos; Nenhum efeito na patologia amiloide ou gliose; Nenhum efeito no déficit de memória de reconhecimento de objetos relacionado à idade de camundongos WT idosos cf. controles não idosos.
E03	Shelef et al ¹⁶ (2016)	(<i>In vivo</i>) 10 pessoas com DA e BPSD, ensaio prospectivo aberto, gênero não especificado	Extrato de cannabis rico em CBD (2,5 mg de CBD, titulado para 5 ou 7,5 mg em 3 pacientes), duas vezes ao dia, VO, 4 semanas, terapia adjuvante aos cuidados habituais	↓ Escala de gravidade da Impressão Clínica Global de 6,5 a 5,7 ↓ Escala do Inventário Neuropsiquiátrico de 44,4 a 12,8; melhorias em delírios, agitação/agressão, irritabilidade, apatia, sono e sofrimento do cuidador Efeitos colaterais: confusão em um paciente com 5 mg
E04	Broers, Patà, Mina, Wampfler, Saussure, Pautex ¹⁷ (2019)	(<i>In vivo</i>) 10 mulheres com demência grave e DA, estudo piloto observacional prospectivo	CBD: tintura ou óleo de THC (média de 13,2–18 mg/dia de CBD e 7,6–9 mg/dia de THC, titulado), três vezes ao dia, VO, 2 meses	↓ Escala do Inventário Neuropsiquiátrico de 71,1 a 38,3 ↓ agitação (Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield) de 74,5 a 47,5 ↓ rigidez (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson) de 3,4 a 1,7 ↓ Escala visual analógica de 9 a 5; melhorias em problemas de comportamento invalidantes, incluindo gritos e agressão Efeitos colaterais: úlceras na boca quando a tintura foi usada
E05	Schubert, Kepchia, Liang, Dargusch, Goldberg, Maher. ¹⁸ (2019)	(<i>In vitro</i>) HT22 induzido por oxitose	THC+CBD	Efeito neuroprotetor aditivo

E06	Raja, Ahmadi, Costa, Kerman ¹⁹ (2020)	(<i>In vitro</i>) Células SH-SY5Y induzidas por oxitose(via H ₂ O ₂)	Extratos de cannabis ricos em CBD	25:75 CBD; IC ₅₀ = 0,4 µg/mL, antioxidante mais eficaz
E07	Chen et al., ²⁰ 2023	(<i>In vitro</i>) linhagem celular SH-SY5Y foi cultivada em meio Eagle modificado por Dulbecco (<i>In vivo</i>) camundongos C57/BL6 machos (8 semanas de idade, peso 20–22 g)	(<i>In vitro</i>) CBD em concentrações de 0,25, 0,5, 2,5 e 5 µM por uma duração de 12 h antes de serem expostas a 10 µM Aβ _{1–42} por outro período de 24 h. (<i>In vivo</i>) CBD (25 mg/kg, administração intragástrica, ig)	(<i>In vitro</i>) Neuroproteção Neuroplasticidade (<i>In vivo</i>) Melhoria comportamental e cognitiva Atenuação a citotoxicidade induzida por Aβ Diminuição da inflamação Diminuição da proteína TAU

Fonte: Autores (2024)

O canabidiol (CBD) se apresenta um como potencial tratamento para a doença de Alzheimer (DA), devido a suas propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias. Os estudos analisados têm explorado seus efeitos em modelos animais e em pequenos ensaios clínicos com humanos, visando entender como o CBD pode influenciar sintomas cognitivos e comportamentais associados à DA. No estudo E01, foi utilizado um modelo com camundongos transgênicos jovens com Alzheimer, que foram tratados com extrato de cannabis rico em CBD (0,75 mg/kg) por um período de cinco semanas. Os resultados obtidos indicaram uma reversão no déficit de memória de reconhecimento de objetos, sugerindo que o CBD pode ter efeitos benéficos na memória. Além disso, os autores afirmaram que o tratamento reverteu a astrogliose, que é um processo de inflamação neural característico em casos de DA, o que aponta para a capacidade do CBD de reduzir a neuroinflamação¹⁴.

Já o estudo E02 examinou o uso de uma combinação de CBD e THC (0,75 mg/kg de cada composto) em camundongos envelhecidos com Alzheimer. Essa dosagem foi escolhida com base em estudos anteriores, que demonstraram a eficácia neuroprotetora de doses baixas, mantendo uma margem de segurança suficiente para evitar efeitos psicotrópicos significativos. O objetivo foi alcançar um equilíbrio entre os benefícios terapêuticos e a minimização de riscos. A administração foi realizada por via intragástrica, um método que simula a absorção oral em humanos. Esse modo de aplicação permite uma absorção sistêmica controlada e níveis plasmáticos mais estáveis, refletindo como esses compostos seriam consumidos clinicamente. A escolha desse método também pretendeu garantir maior consistência nos resultados, evitando picos abruptos de concentração no organismo. Com isso, os autores afirmaram que houve não só uma melhora no reconhecimento de objetos, mas também não apresentou efeitos adversos em relação à patologia amiloide ou gliose. Comprovando assim a segurança do uso do CBD, mesmo em um público mais vulnerável, como o de pacientes idosos, sem afetar negativamente a progressão da patologia da DA¹⁵.

Enquanto isso, os autores do estudo E03 apresentaram um pequeno ensaio clínico aberto com 10 pessoas que apresentavam Alzheimer e sintomas comportamentais e psicológicos de demência. Os pacientes receberam doses de CBD que variaram entre 2 mg a 7,5 mg duas vezes ao dia por um período de quatro semanas, além de terapia adjuvante aos cuidados habituais. A dosagem foi selecionada com base em estudos prévios, que demonstraram eficácia dentro dessa faixa sem comprometer a segurança. Doses menores foram utilizadas para minimizar efeitos adversos, enquanto doses mais altas visavam maximizar o benefício terapêutico, tendo ajustes às necessidades individuais.

A via oral foi escolhida por ser uma opção prática e bem tolerada, especialmente em pacientes idosos, além de ser uma via sistêmica, que permite a absorção do CBD pelo trato gastrointestinal, seguido de distribuição por todo o organismo. O regime de duas doses diárias foi necessário para manter concentrações plasmáticas estáveis ao longo do dia. Como o CBD possui uma meia-vida curta quando administrado por via oral, uma única dose diária resultaria em flutuações nos níveis plasmáticos, comprometendo sua eficácia. Dividindo a dose em duas administrações diárias, é possível evitar picos e quedas abruptas, proporcionando um controle mais consistente dos sintomas comportamentais e psicológicos. Com isso, os autores afirmaram que o tratamento trouxe uma melhora significativa nos sintomas, como delírios, agitação, agressão, irritabilidade, apatia e sofrimento do cuidador, medidos por escalas como a Impressão Clínica Global e o Inventário Neuropsiquiátrico. No entanto, foi observado um efeito colateral de confusão em um paciente com uma dose mais alta (5 mg), indicando a importância de monitorar e ajustar a dosagem.

Posteriormente, em complemento, os autores do estudo E04 também realizaram um estudo clínico a amostra sendo composta por 10 mulheres diagnosticadas com demência grave e Alzheimer. Elas foram tratadas com tintura de CBD e THC por via oral durante dois meses. Os autores afirmaram que houve uma melhora nos problemas de comportamento, incluindo gritos e agressão, e uma redução nos escores de agitação, conforme medido por instrumentos padronizados de avaliação. Contudo, também foram percebidos efeitos colaterais como o desenvolvimento de úlceras na boca após o início do tratamento. Esse efeito foi explicado pelos autores como causada por uma desnaturação das proteínas da mucosa a partir da incompatibilidade de PH, que enfraqueceu a camada epitelial protetora. Isso facilita a entrada de agentes irritantes e patógenos, além de causar uma alteração no pH local, criando um ambiente desfavorável que pode promover o desenvolvimento de úlceras. Outro fator importante é o potencial de dano oxidativo provocado pelos canabinoides, que podem gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) em células estressadas. Esse estresse oxidativo ativa vias inflamatórias, como a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β e TNF- α , o que agrava a inflamação local e

retarda o processo de cicatrização das lesões. A ativação dessas vias inflamatórias também aumenta a permeabilidade dos capilares, resultando em edema e maior formação de lesões.

Estudos *in vitro* também apresentam resultados relevantes quanto as atividades do CBD, principalmente como agente neuroprotetor. Os autores, do estudo E05 analisaram o efeito do CBD em células neurais induzidas por oxitose, uma condição que simula o estresse oxidativo, comumente envolvido na DA. Os autores afirmam que essa ação se justifica a partir da ativação das vias de sinalização relacionadas à proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) e NF- κ B. Assim, foi observado uma atividade neuroprotetora nas células, o que se mostra benéfico para o tratamento da condição. E esses resultados são complementados pelo estudo E06 que indicaram que reafirmaram que o CBD possui propriedades antioxidantes e se mostrou eficaz na proteção das células contra o dano oxidativo, com uma concentração inibitória de 0,4 μ g/mL. Essa dose foi considerada suficientemente eficaz para oferecer a proteção desejada às células nervosas, sem induzir efeitos adversos, e foi ajustada levando em conta o perfil de segurança do CBD, que é geralmente bem tolerado, mesmo em doses mais altas. Em comparação com outras vias de administração, como a intravenosa, o CBD administrado por via oral tem uma biodisponibilidade relativamente baixa (cerca de 6 a 15%), o que significa que uma dose maior pode ser necessária para alcançar concentrações terapêuticas eficazes no cérebro.

O estudo E07 também apresentou um resultado *in vitro* com o complemento de testes *in vivo*. No estudo *in vitro*, o CBD demonstrou potencial neuroprotetor com a linhagem celular SH-SY5Y, onde foram administradas concentrações de 0,25 a 5 μ M de CBD antes da exposição a 10 μ M de A β 1–42, que resultou em neuroproteção e neuroplasticidade. Nos modelos *in vivos* utilizando camundongos C57/BL6, a administração do CBD foi por via intragástrica (25 mg/kg), e trouxe um melhor desempenho comportamental e cognitivo nos camundongos, além de atenuar a citotoxicidade induzida por A β , e reduzir a inflamação e os níveis da proteína tau.

3.2 Discussão

Os estudos avaliados sugerem que o CBD, de forma isolada ou em combinação com THC, tem potencial terapêutico para aliviar os sintomas comportamentais e cognitivos da DA, além de apresentar efeitos neuroprotetores. A pesquisa realizada por Aso, Sánchez-Pla, Vegas-Lozano, Maldonado, Ferrer,¹⁴ (2015), por exemplo, demonstrou que a administração de extrato de cannabis rico em CBD levou a uma reversão significativa no déficit de memória de reconhecimento de objetos. Além disso, foi afirmado pelos autores que o CBD poderia reduzir a astrogliose, um marcador de neuroinflamação frequentemente presente na DA, sugerindo assim, que o canabidiol tem potencial neuroprotetor satisfatório para preservação das funções cognitivas.

Utilizando as mesmas concentrações de CBD, outro estudo de Aso, Andrés-Benito, Ferrer¹⁵ (2016) trouxe uma combinação do CBD com o THC para avaliar a melhoria na condição neural e cognitiva dos camundongos. Este estudo reafirmou a eficácia na neuroproteção e melhora da identificação de objetos. Além de ressaltar que as chances de efeitos adversos são baixas mesmo em públicos mais sensibilizados.

A partir da mesma combinação, Broers, Patà, Mina, Wampfler, Saussure, Pautex¹⁷ (2019) trouxeram resultados em humanos. A aplicação trouxe uma melhora significativa nas mulheres tratadas, porém foi observado o desenvolvimento de úlceras na boca após alguns dias de tratamento, o que pode indicar uma sensibilização da mucosa aos extratos, trazendo um questionamento sobre a viabilidade da via de administração escolhida, uma vez que a via oral é a principal para o uso dos extratos, porém, é preciso avaliar outras possibilidades, uma vez que o dano gerado pode influenciar na alimentação e comunicação.

Embora os estudos iniciais apresentem resultados promissores em relação aos efeitos neuroprotetores e na redução de sintomas comportamentais, a realidade do acesso a esses tratamentos ainda é limitada e levanta questões sobre acessibilidade, limitações e as políticas públicas relacionadas ao seu uso. Um dos principais obstáculos à implementação do uso do CBD na prática clínica é a sua disponibilidade. Em muitos países, a cannabis medicinal, incluindo produtos à base de CBD, enfrenta restrições legais e regulatórias que limitam o acesso dos pacientes. Com isso, para populações mais vulneráveis, seu acesso se torna difícil. Além disso, o impacto socioeconômico também gera

preocupação, uma vez que o custo desses produtos, muitas vezes não cobertos por planos de saúde, pode ser elevado¹⁷

No Brasil, existem algumas iniciativas para tornar esse tratamento mais acessível, como a proposta de Lei nº 399/2015, que altera o art. 2º da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. Essa lei tem a proposta de viabilizar a comercialização de medicamentos que contenham extratos, substratos ou partes da planta da *Cannabis sativa* em sua formulação²¹. Além disso, a Lei nº 17.618/2023 permite o fornecimento de medicamentos à base de canabidiol pelas unidades de saúde pública e privada conveniadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) na cidade de São Paulo. Esses são exemplos de como as políticas públicas podem facilitar o acesso a tratamentos necessários para pacientes em condições delicadas, como os que sofrem de Alzheimer²².

Além da acessibilidade, é fundamental considerar as limitações dos estudos realizados até o momento. Embora se tenham bons resultados na literatura científica, muitos ensaios clínicos têm amostras pequenas e não contemplam a diversidade da população que poderá utilizar esses tratamentos. Por exemplo, no estudo de Shelef et al.¹⁶ (2016), que envolveu apenas dez pacientes com Alzheimer e sintomas comportamentais, os resultados mostraram uma melhora significativa, contudo, nada é falado sobre a segurança a longo prazo. A falta de informações claras sobre dosagem, administração e efeitos adversos pode colocar os pacientes em risco, especialmente os mais suscetíveis.

Portanto, embora o CBD apresente um potencial terapêutico promissor no tratamento da doença de Alzheimer, a sua implementação prática enfrenta barreiras que precisam ser abordadas. A garantia de acesso, a superação das limitações da pesquisa atual e o desenvolvimento de políticas públicas adequadas são passos essenciais para maximizar os benefícios desse tratamento emergente, assegurando que todos os pacientes, independentemente de sua situação socioeconômica, possam usufruir dos avanços científicos na área da saúde.

4. Conclusão

Com base nos estudos analisados, é possível afirmar que o CBD possui efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores promissores no manejo da DA. Em modelos pré-clínicos, o CBD demonstrou reduzir processos inflamatórios, como a astrogliose, e exercer ação antioxidante, protegendo as células neurais contra danos oxidativos e citotoxicidade induzida por beta-amiloide. Além disso, os resultados indicam que o CBD pode melhorar a memória de reconhecimento e os sintomas comportamentais e psicológicos da demência, como agitação, agressividade e apatia. No entanto, existem limitações acadêmicas e sociais que precisam ser consideradas. A maior parte dos estudos traz amostras pequenas e períodos curtos de tratamento, o que dificulta um melhor entendimento dos resultados e a avaliação dos efeitos a longo prazo. Também foram relatados efeitos adversos em algumas situações, como confusão mental e irritação na mucosa oral, ressaltando a necessidade de monitoramento cuidadoso e ajustes de dose. Além disso, há uma dificuldade de acessibilidade, com barreiras de acesso em diversos países, incluindo o Brasil. Apesar de avanços legislativos recentes, a disponibilidade e o custo continuam sendo questões críticas para pacientes e cuidadores. Portanto, embora o CBD apresente um potencial terapêutico relevante para a DA, é fundamental avançar em estudos clínicos de maior escala e duração, além de aprimorar políticas públicas que garantam acesso seguro e equitativo. Somente com essas medidas será possível maximizar os benefícios do CBD e integrá-lo de forma eficaz ao tratamento da Doença de Alzheimer.

5. Referências

1. Rodrigues T de Q, Castro A da S de, Conceição TF da, Leite JGAM, Ferreira VHS, Faustino AMF. Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. REAS [Internet]. 12mar.2020 [citado 20ago.2024];12(4):e2833. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2833>
2. Sousa MMM. Doença de Alzheimer: a apolipoproteína E como fator de risco. repositorioulpt [Internet]. 2020 Nov 23; Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/52502>

3. Bitencourt EM, Kuerten CMX, Budny J, Tuon T. Doença de alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. *Inova Saúde*. 2019 May 8;8(2):138. Disponível em: <https://periodicos.unesc.net/ojs/index.php/Inovasaude/article/view/3573>
4. Ferreira BD. A influência do alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. A influência do alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer [Internet]. 2019 Jan 24 [citado 2024 Aug 20]; Disponível em: <https://hdl.handle.net/10316/84602>
5. Ayala I. Uso da memantina na doença de Alzheimer grave: análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde. *Uerjbr* [Internet]. 2017 [cited 2024 Aug 20]; Disponível em: <http://www.btd.uerj.br/handle/1/4519>
6. Balbino C de S. A influência da alimentação no tratamento da doença de alzheimer / A influência da alimentação no tratamento da doença de alzheimer. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2021, 11 de maio [citado em 20 de agosto de 2024];4(3):10279-93. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/29583>
7. Matos DF, Paz WS da, Santos ABA de S, Silva MA, Oliveira SF de, Leite CCB, Silva MCR, Tavares AC, Oliveira DKDS, Teles MM, Silva GM da, Balbino R dos S, Pinto MM, Melo RLB, Silva AC, Adão MB, Santos MGM dos, Santos JFF, Almeida DH de. Caracterização epidemiológica da mortalidade por Alzheimer no Brasil de 2010 a 2019. *RSD* [Internet]. 23 de agosto de 2021 [citado em 20 de agosto de 2024];10(11):e74101119316. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19316>
8. Pereira T. Doença de Alzheimer mecanismos moleculares e tratamento farmacológico: uma revisão. *Ufcgedubr* [Internet]. 2019 [cited 2024 Aug 20]; Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/handle/riufcg/8312>
9. Barbosa MGA, Barros Émerson FA, Lima GR de, Silva GF da, Souza PGVD de. O uso do composto Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão de literatura). *RSD* [Internet]. 2020Jul.12 [citado 2024Ago.20];9(8):e442986073. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6073>
10. Santos AB, Scherf JR, Mendes R de C. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. *Acta Brasiliensis* [Internet]. 2019 Jan 2;3(1):30–4. Disponível em: <http://revistas.ufcg.edu.br/ActaBra/index.php/actabra/article/view/131>
11. Sofia J. Papel do canabidiol na modulação da resposta imunitária. *Bdigitalufppt* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 16]; Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/12730>
12. Tertuliano PHA, Pereira IC, Rocha Sobrinho HM. O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. *RBMC* [Internet]. 12º de julho de 2021 [citado 20º de agosto de 2024];7(18). Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/96>
13. Rafael MC. Efeito de microdoses de canabinoides para tratamento da doença de Alzheimer: um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. [Internet]. *Unila.edu.br*. 2023 [cited 2024 Aug 20]. Disponível em: <https://dspace.unila.edu.br/items/d9eae88-a96e-4890-839e-ad7f266b367f>
14. Aso, E., Andrés-Benito, P., and Ferrer, I. (2016b). Delineating the efficacy of a cannabis-based medicine at advanced stages of dementia in a murine model. *J. Alzheimer's Dis.* 54, 903–912. doi: 10.3233/JAD-160533
15. Aso, E., Sánchez-Pla, A., Vegas-Lozano, E., Maldonado, R., and Ferrer, I. (2015). Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in A β PP/PS1 mice. *J. Alzheimer's Dis.* 43, 977–991. doi: 10.3233/JAD-14 1014
16. Shelef, A., Barak, Y., Berger, U., Paleacu, D., Tadger, S., Plopsky, I., et al. (2016). Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptoms of dementia: an open label, add-on, pilot study. *J. Alzheimer's Dis.* 51, 15–19. doi: 10.3233/JAD-150915

17. Broers, B., Patà, Z., Mina, A., Wampfler, J., De Saussure, C., and Pautex, S. (2019). Prescription of a THC/CBD-based medication to patients with dementia: a pilot study in Geneva. *Med. Cannabis Cannabinoids* 2, 56–59. doi: 10.1159/000498924
18. Schubert, D., Kepchia, D., Liang, Z., Dargusch, R., Goldberg, J., and Maher, P. (2019). Efficacy of cannabinoids in a pre-clinical drug-screening platform for Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 56, 7719–7730. doi: 10.1007/s12035-019-1637-8
19. Raja, A., Ahmadi, S., de Costa, F., Li, N., and Kerman, K. (2020). Attenuation of oxidative stress by cannabinoids and cannabis extracts in differentiated neuronal cells. *Pharmaceuticals* 13:328. doi: 10.3390/ph13110328
20. Chen L, Sun Y, Li J, Liu S, Ding H, Wang G, Li X. Assessing Cannabidiol as a Therapeutic Agent for Preventing and Alleviating Alzheimer's Disease Neurodegeneration. *Cells*. 2023 Nov 21;12(23):2672. doi: 10.3390/cells12232672. PMID: 38067101; PMCID: PMC10705747.
21. Guedes, MSB. O projeto-lei nº 399/2015 e o proibicionismo penal. *Cannabis medicinal e direito constitucional à saúde*.
22. Junior, ASA. O paradoxo terapêutico: benefícios da cannabis medicinal no transtorno do espectro autista e as barreiras legais no Brasil. *Revista internacional de vitimologia e justiça restaurativa*, v. 2, n. 1, 2024.