

Uso de Cannabis no tratamento de idosos com Alzheimer



*Gabriela Mansini Nunes
Beatriz Giuliano Bueno
Beatriz Benedetti França
Isabelle Grossman
Luiza Ferreira de Brito Farinas
Vinicius Couto Mabilia
Rodrigo de Almeida Antunes
Maria Elisa Gonzalez Manso*

A Cannabis pode ser encontrada na natureza sob a forma de diversas espécies: *Cannabis sativa*, *Cannabis Indica*, *Cannabis ruderalis*. Essa planta possui diversos princípios ativos, os quais são conhecidos como fitocanabinoides, mas dois deles são os mais utilizados para fins medicinais, são eles: o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD), sendo que o primeiro pode atuar como psicoativo, dependendo da quantidade administrada no medicamento.

Ambos os princípios são importantes no combate de diversas doenças neurológicas, tais como: Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, Transtornos do Espectro do Autista e, em especial, na Doença de Alzheimer (DA). Esta última, a principal doença neurodegenerativa responsável pela demência.

A DA é ocasionada pelo acúmulo de depósito extracelulares de patógenos beta amiloides ($A\beta$), os principais causadores da doença por desencadearem a morte celular neuronal. Pode-se considerar, de maneira geral, que a DA afeta principalmente pessoas acima de 65 anos, sendo que as estatísticas de incidência, portanto, casos novos da afecção, aumentam progressivamente com a idade. Muitas vezes o diagnóstico dessa doença neurodegenerativa leva anos, pois seus sintomas podem ser considerados como sendo consequências do próprio processo de envelhecer. Os principais sintomas da DA são perda de memória e raciocínio lento.

É importante romper um paradigma existente em relação ao uso medicinal da Cannabis. Para tanto, serão apresentados uma série de estudos que demonstram como os princípios ativos da planta podem atuar para que um idoso com DA obtenha algum tipo de melhora.

Este trabalho busca verificar a eficiência dos fitocanabinoides tanto a fim de incentivar mais estudos sobre o assunto em questão, quanto para demonstrar, ou não, a viabilidade dos canabinoides como tratamento para DA.

Assim, realizou-se uma pesquisa sobre o tratamento da DA em idosos com o uso de cannabis nas bibliotecas eletrônicas US *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e na *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) durante o mês de março de 2020. Para tal pesquisa, a questão norteadora foi: “Como o uso de cannabis pode ajudar no tratamento de idosos com DA?” Encontraram-se seis artigos que serão citados nesta revisão bibliográfica.

Uma análise geral sobre os medicamentos atuais para a DA deixou claro a sua pouca eficiência, visto que nenhum deles evita ou retarda a progressão da doença. Além disso, tais drogas também apresentam efeitos colaterais frequentes. Com base nisso, os canabinoides se mostram uma alternativa ao tratamento usual por terem efeitos colaterais reduzidos e por atuarem na etiologia da doença, prevenindo ou retardando a sua progressão.

O conhecimento atual sobre a fisiopatologia da DA destaca o papel o papel das proteína β -amiloide ($A\beta$). Estas são originadas pela clivagem da glicoproteína precursora amiloide (APP) pela enzima β - e γ -secretase e se agrupa no interior dos neurônios formando o que se denominam “placas senis”. Além disso, ocorrem mecanismos de hiperfosforilação e nitratação da proteína Tau, gerando emaranhados neurofibrilares. Placas de β amiloide e emaranhados neurofibrilares são alterações celulares características da DA e levam à inflamação neuronal e estresse oxidativo.

O estresse oxidativo leva à formação de espécies oxigênio-reativas (ROS) e mudanças homeostáticas relacionadas ao cálcio na composição do citoplasma celular, resultando em neurotoxicidade, o que levará à morte neuronal e neurodegeneração- atrofia do hipocampo e outras áreas do cérebro- causando o declínio cognitivo característico da DA.

Além disso as células da micróglia, células do sistema nervoso que, entre outras funções, desempenham atividades de limpeza e combate a infecções, se agrupam ao redor das placas senis com a intenção de fagocitá-las, isto é, retirar o que é considerado estranho pelo organismo. No entanto, a elevada quantidade de β amilóide nessas placas prejudica a atividade dessas células, debilitando sua função. Assim, vão se formando agrupamentos de células microgliais com atividade reduzida e que pioram, por um processo de crescimento celular denominado gliose reativa, o declínio cognitivo causado pela neurodegeneração.

Os efeitos positivos do tratamento da DA pela Cannabis estão relacionados com o sistema endocanabinoide, responsável pela captação e processamento dos canabinoides no sistema nervoso, sejam eles produzidos pelo corpo ou fitocannabinoides presentes na cannabis. Foi comprovado que esse sistema evita o estresse oxidativo, a neuroinflamação e os danos neuronais a partir de um conjunto de receptores celulares e moléculas sinalizadoras de intensa atividade cerebral.

De maneira geral o sistema endocanabinoide é composto por dois receptores principais: CB1 e CB2. O primeiro é mais abundante no córtex frontal, hipocampo, gânglios da base, hipotálamo, cerebelo, medula espinhal e sistema nervoso periférico. Já o segundo está localizado principalmente nas células do sistema imunológico, células hematopoiéticas e células da glia. Analogamente a maioria dos neurônios apresenta o receptor CB1, enquanto a micróglia tem maior afinidade pelo CB2, já os astrócitos apresentam ambos.

Os receptores CB1, quando ativos, podem reduzir a citotoxicidade através da proteção dos neurônios. O CB2, por sua vez, também tem efeitos positivos no tratamento da DA, pois diminui a neuroinflamação e estimula a neurogênese.

Os dois principais fitocannabinoides da planta Cannabis sativa, tetraidrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), são responsáveis por diminuir os efeitos da DA em ratos nos estágios mais iniciais da afecção. Do mesmo modo o CBD se mostra com fortes propriedades neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias.

Os efeitos positivos do canabidiol na etiologia da DA foram comprovados pela administração desse composto em ratos, levando à inibição de muitos processos envolvidos na fisiopatologia do Alzheimer, tais como hiperfosforilação e, portanto, diminuição da formação de emaranhados neurofibrilares. Também parece regular a resposta das células da micróglia à neurodegeneração, diminuindo os processos inflamatórios da gliose reativa.

Estudos relataram que o THC é menos usado de maneira terapêutica, pois além de ter efeitos menores quando comparado ao CBD, tem efeitos psicoativos. Entretanto, outras pesquisas verificaram que a combinação THC-CBD possui diversos efeitos positivos. Tais efeitos estão resumidos na figura 1 a seguir, adaptada de Watt e Karl (2017), juntamente com os efeitos do CBD quando utilizado individualmente.

Modelo	Efeito
Estudos <i>In Vitro</i> (em células ou tecidos) utilizando o CBD	
Células neuronais PC12	Proteção contra a neurotoxicidade causada pela proteína A β^* , aumento da sobrevivência celular e declínio na produção de ROS** e peroxidação de lipídios. Inibe a hiperfosforilação da proteína tau. Previne a transcrição de genes pró-inflamatórios.
Modelo glutamato de neurotoxicidade	Propriedades antioxidantes.
Micróglia primária de ratos	Aumenta a migração da micróglia e previne o aumento do cálcio intracelular.
Células PC12 e SH-SY5Y	Aumenta a viabilidade celular.
Células SH-SY5Y	Proteção contra a neurotoxicidade em função de A β^* e atividade microglial.
Células SH-SY5Y (APP***+)	Diminui a quantidade de APP*** e subsequentemente a produção de A β^* . Aumenta a sobrevivência celular e diminui a taxa de apoptose.
Estudos <i>In Vivo</i> (em seres vivos) utilizando o CBD	
Ratos inoculados com peptídeo A β_{42} humano	Atenuação da neuroinflamação induzida por A β^* através da diminuição da expressão de genes e mediadores pró-inflamatórios.
Ratos injetados com A β fibrilar	Diminui a ativação microglial.
Ratos transgênicos APP***X PS1	Reversão da deficiência de reconhecimento social através da memória, por meio do estímulo de receptores CB. Previne o desenvolvimento da deficiência de reconhecimento social através da memória, mas não tem efeito no A β^* .
Estudos <i>In Vivo</i> (em seres vivos) utilizando CBD-THC	
Ratos jovens e transgênicos APP*** X PS1	Melhora da memória. Diminui as taxas de A β^*_{42} solúvel e reduz a astrogliose e microgliose.
Ratos mais velhos e transgênicos APP*** X PS1	Restaurou as atividades cognitivas, mas não teve efeitos na deposição de A β^* .
Modelo de rato transgênico e tauopático	Redução da deposição de A β^* e proteína tau no hipocampo e córtex cerebral. Diminui a gliose reativa.
*A β : amyloid beta (beta-amilóide), **ROS: reactive oxygen species (espécies oxigênio-reativas), ***APP: amyloid protein precursor (proteína precursora amiloide)	

Assim, tanto o THC e quanto o CBD podem ter efeitos positivos nos seguintes sintomas: agitação, ansiedade (quando em doses baixas), agressividade, depressão e dor. Além disso, ambos atuam na neuroproteção e na redução da formação de placas senis. Individualmente, o tetraidrocanabinol alivia tanto a insônia quanto a anorexia e ameniza a perda de memória, enquanto o canabidiol, atuando sozinho, auxilia apenas na psicose.

Apesar da falta de evidências a respeito do uso de canabinoides no tratamento da DA em humanos, as pesquisas dos artigos encontrados mostram que o tratamento pode ser bastante promissor, como fica comprovado na figura 1, que demonstra os efeitos positivos do uso tanto de CBD como da combinação THC-CBD no combate da fisiopatologia e no tratamento de estágios mais avançados da doença. Além disso, os efeitos colaterais do uso de CBD em humanos parecem ser mínimos e seu uso aparenta ser seguro.



Os artigos utilizados nessa revisão bibliográfica mostram a importância da quebra de um tabu existente na população a respeito do uso de Cannabis de forma medicinal, visto que esse preconceito atrasa os estudos que poderiam ser eficientes na melhora da qualidade de vida de idosos com DA.

Os artigos mostram o potencial terapêutico do uso da Cannabis em idosos com Alzheimer, mas deve-se considerar que os testes em humanos são escassos. Portanto, mais estudos acerca do assunto se fazem essenciais para garantir a eficácia e segurança do uso dessas substâncias em humanos, proporcionando, dessa forma, o melhor tratamento possível para a DA em idosos.

Referências

Alzheimer's Association Report. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. [unknown location], 2017 apr. [cited 2020 jun. 5]; 13(4): 325-373. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526017300511>.

Aso E, Andrés-Benito P, Ferrer I. Delineating the Efficacy of a Cannabis-Based Medicine at Advanced Stages of Dementia in a Murine Model. *Journal Of Alzheimer's Disease* [Internet]. [unknown location], 2016 oct. [cited 2020 apr. 14]; 54(3):903-912. Available from: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/108002/1/667209.pdf>.

Biblioteca Virtual em Saúde. "Alzheimer: eu não esqueço" é tema do Dia Mundial da Doença de Alzheimer. [local desconhecido] 2018 set. 20 [citado 2020 abr. 17]. Disponível em: <https://bvs.saude.gov.br/ultimas-noticias/2791-alzheimer-eu-nao-esqueco-e-tema-do-dia-mundial-da-doenca-de-alzheimer-2018>.

Chanaysirisobhon S. Cannabis and neuropsychiatric disorders: an updated review. *Acta Neurologica Taiwanica* [Internet]. California, 2019 jun. [cited 2020 apr. 17]. 28(2):27-39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867704/>.

Kozela E, Juknat A, Vogel Z. Modulation of Astrocyte Activity by Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid. *International Journal Of Molecular Sciences* [Internet]. [unknown location], 2017 jul. 31 [cited 2020 apr. 17]. 18(8):1669-1689. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578059/>.

Russo EB. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Frontiers In Integrative Neuroscience*. [unknown location], 2020 oct. 18 [cited 2020 apr. 17]. 12(51):1-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6200872/>.

Suero-Garcia C, Martin-Banderas L, Holgado MA. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharm* [Internet]. Granada, 2015 [citado 2020 abr. 17]. 56(2):77-87. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942015000200002&lng=es&nrm=iso.

Watt G, Karl T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Frontiers In Pharmacology* [Internet]. [unknown location], 2017 feb. 3 [cited 2020 apr. 3]. 8(20):1-7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00020/full>.

Data de recebimento: 15/03/2021; Data de aceite: 20/06/2021

Imagem: Foto de Kindel Media/Pexels

Gabriela Mansini Nunes- Graduanda Medicina Centro Universitário São Camilo SP.

Beatriz Giuliano Bueno- Graduanda Medicina Centro Universitário São Camilo SP.

Beatriz Benedetti França- Graduanda Medicina Centro Universitário São Camilo SP.

Isabelle Grossman- Graduanda Medicina Centro Universitário São Camilo SP.

Luiza Ferreira de Brito Farinas- Graduanda Medicina Centro Universitário São Camilo SP.

Vinicius Couto Mabilia- Graduando Medicina Centro Universitário São Camilo SP.

Rodrigo de Almeida Antunes- Graduando Medicina Centro Universitário São Camilo SP.

Maria Elisa Gonzalez Manso - Doutora em Ciências Sociais, pós-doutorado e Mestrado em Gerontologia Social PUC SP. Médica e bacharel em Direito. Professora titular curso de medicina Centro Universitário São Camilo e orientadora docente Liga de Estudos do Processo de Envelhecimento LEPE São Camilo. E-mail: mansomeg@hotmail.com