

Efeitos do uso de cannabis em pacientes em tratamento de Alzheimer: uma mini revisão integrativa

Diovanna Baeta Vieira¹, Helóisa Vieira Cardoso Saldanha¹, Laura Camargo Gonçalves Cunha¹, Maria Clara Mayumi Reis¹, Maria Júlia Ceribelli Bozzolan de Lima¹, Sophia Felipe Silva¹, Sara Fernandes Correia²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que além de ser caracterizada pela perda de memória, também causa perda de funções mentais importantes. Por não se conhecer ainda sua causa e sua cura, apesar de saber que é geneticamente influenciada, buscam-se tratamentos efetivos como tentativas de amenizar os sintomas e regridir o desenvolvimento da doença. Nessa perspectiva, a presente análise é uma mini revisão integrativa de literatura que tem como objetivo identificar o impacto do tratamento com o uso de cannabis, em suas variadas formas, no tratamento dessa doença. Foram utilizados cinco artigos da base de dados PubMed (uma plataforma de busca da National Library of Medicine (NLM), que reúne registros da base de dados MEDLINE (principal base produzida pela NLM) e registros únicos), encontrados utilizando os descritores: efeitos, cannabis, Alzheimer. Constatou-se que o efeito foi benéfico e eficaz na diminuição não só da progressão da doença, mas também dos sintomas como agitação, apatia, irritabilidade e distúrbios alimentares e de sono. Das análises, suas capacidades encontradas mais significativas foram a neuroprotetora, gerada a partir de um sistema chamado de endocanabinoide (ECS), e a de aliviar a citotoxicidade neuronal, que reduz a inflamação neuroglial e estimula a neurogênese. Diante do exposto, o presente estudo identificou a eficácia da cannabis no tratamento de Alzheimer, com seus benefícios superando os malefícios, principalmente no quesito da amenização dos sintomas.

Palavras-chave: Efeitos. Cannabis. Alzheimer.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (AD) é um transtorno neurodegenerativo progressivo que afeta principalmente pessoas idosas, causando perda de memória, confusão, declínio cognitivo e dificuldades na funcionalidade para realizar tarefas cotidianas. Essa condição envolve o acúmulo de placas de proteínas

no cérebro, como a β -amiloide, emaranhados de tau hiperfosforilado e neuroinflamação, que interfere na comunicação entre os neurônios e leva à sua destruição e danos nas sinapses. Os sintomas pioram gradualmente, passando de esquecimentos leves a incapacitação total¹.

A princípio, a causa exata da doença ainda não é totalmente compreendida, mas fatores genéticos, idade avançada e histórico familiar aumentam o risco. Os tratamentos atuais, que geralmente envolvem inibidores da acetilcolinesterase, têm eficácia limitada, especialmente nos estágios avançados¹. Nesse contexto, o cannabidiol (CBD), derivado da planta *Cannabis sativa*, é uma opção terapêutica promissora devido a suas propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias. Estudos indicam que o CBD pode reduzir a inflamação e oferecer proteção contra a toxicidade do B-amiloide, além de melhorar o desempenho cognitivo em modelos animais de Alzheimer¹.

O uso combinado de CBD e tetrahydrocannabinol (THC) também mostra benefícios, como redução da agitação, melhora do apetite e do sono, além de menor dependência de antipsicóticos. Esses resultados preliminares sugerem que extratos de cannabis podem ser uma abordagem complementar útil para sintomas graves de Alzheimer, abrindo caminho para mais pesquisas sobre o uso do CBD como tratamento potencial¹.

Portanto, essa mini revisão de literatura busca responder quais os efeitos do uso de Cannabis em pacientes com Alzheimer. Acerca desse problema, é necessário evidenciar os benefícios e possíveis malefícios, caso existam, da utilização dessa medicação como parte do tratamento de tal doença degenerativa. Dessa forma, o objetivo desse estudo é analisar os efeitos do uso de cannabis no tratamento de Alzheimer. Nesse sentido, será verificado o funcionamento desse medicamento no organismo e a eficiência do uso dessa substância no retardo da evolução da doença, além do seu impacto no comportamento do paciente.

METODOLOGIA

A presente mini revisão integrativa de literatura buscou responder a questão norteadora: Quais os efeitos do uso de cannabis em pacientes em tratamento de Alzheimer? Os artigos foram buscados na base de dados PubMed, utilizando os descritores: efeitos, cannabis, Alzheimer, entre eles o booleano AND. Foram encontrados 126 artigos em setembro de 2024. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados nos últimos 5 anos, em inglês e português. Dos 126 artigos, foram escolhidos 8 baseando-se na leitura do título e do resumo. Posteriormente, foram excluídos artigos que não relacionavam diretamente o uso de cannabis com o tratamento de pacientes com Alzheimer, restando, assim, 05 artigos que foram incluídos na revisão.

RESULTADOS

Nesta mini revisão integrativa, será descrita uma análise dos resultados apresentados pelos cinco artigos selecionados. De uma forma geral, deve-se notar que a eficiência do uso de cannabis medicinal no tratamento da Doença de Alzheimer pode ser analisada quanto à redução de sintomas, de processos neuroinflamatórios e da progressão da doença.

De acordo com Palmiere e Vadalà, os efeitos da cannabis percebidos em relação ao tratamento de pacientes com Alzheimer foram benéficos, isso foi visto por meio de um estudo observacional em que todos os pacientes passaram por um tratamento de 3 meses com uso da cannabis, sendo comprovada sua eficácia através do resultado de 3 questionários, o NPI, o CMAI e o MMSSE que comprovaram uma significativa redução ($p < 0.0001$) de sintomas como agitação, apatia, irritabilidade e distúrbios alimentares e de sono².

Além disso, Patil *et al.*, analisaram numerosas vantagens dos canabinóides, incluindo canabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), canabigerol (CBG), ácido canabigerólico (CBGA), canabicitrano (CBDV), canabicromeno (CBC) e canabinol (CBN), por meio de métodos *in silico*². Os principais benefícios reconhecidos dizem respeito a propriedades neuroprotetoras contra distúrbios neurodegenerativos, em destaque a redução dos processos neuroinflamatórios da doença de Alzheimer, por meio do seu impacto imunomodulador de receptores, que controla a atividade microglial³. Em conformidade a isso, Eubanks *et al.*, por meio de extensos estudos bioquímicos e neurológicos e exames que promoveram a ligação do THC ao AchE, revelaram que o componente ativo da maconha, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), inibe competitivamente a enzima acetilcolinesterase (AChE), bem como previne a agregação do β -peptídeo amilóide (A β) induzido pela AChE, o principal marcador patológico da doença de Alzheimer⁴. Isso ocorre pois o THC se liga ao local aniônico periférico de AChE, a região crítica envolvida na gênese amilóide, comprovando que o THC é um inibidor consideravelmente superior da agregação A β , e mostrando um mecanismo molecular através do qual as moléculas canabinóides podem impactar diretamente a progressão dessa doença debilitante⁵.

O uso dos canabinóides CBDA e THCA na recuperação de deficiências de memória e redução de peptídeo beta-amiloide e da patologia de tau em modelos de camundongos com doença de Alzheimer, o CBDA e o THCA diminuem as mortes celulares e regulam a homeostase de Cálcio, cuja desregulação contribui com o desenvolvimento da doença de Alzheimer, já que pacientes com essa patologia possuem concentrações de cálcio mais altas do que pessoas saudáveis⁵. Ademais, CBDA e THCA diminuem a produção de peptídeo beta-amiloide e p-tau, cujo acúmulo no organismo é responsável pela morte de neurônios, colapso das sinapses e neuro inflamação; e aumentam a fosforilação de CREB, que é regulada pela concentração de cálcio e regula o BDNF-fator responsável pelo aprendizado, formação da memória, plasticidade sináptica e neuroproteção- e seu receptor p-TrkB. Esses resultados sugerem, portanto, que o uso de CBDA e THCA tem um alto impacto na redução das características da doença de Alzheimer¹.

Por fim, de acordo com Chen *et al.*, que analisaram os efeitos neuroprotetores do canabidiol (CBD) em um modelo de Alzheimer induzido por peptídeos beta-amiloide, o CBD pode ter um

papel promissor no tratamento do Alzheimer, aliviando a citotoxicidade neuronal, melhorando a função cognitiva e reduzindo a inflamação neuroglial associada à doença¹. Com isso, Chen analisou que o CBD, em concentrações baixas (0,25 μ M a 5 μ M), não apresentou efeitos citotóxicos significativos nas células SH-SY5Y. Além disso, o CBD foi capaz de atenuar a perda de viabilidade celular causada pelo A β , indicando seu potencial neuroprotetor. Além disso, em um estudo in vivo com camundongos, o tratamento com CBD (25 mg/kg) durante 12 dias melhorou significativamente os déficits cognitivos induzidos por A β . O teste do labirinto de água de Morris mostrou que o CBD reduziu o tempo de escape dos camundongos, sugerindo uma melhora na memória espacial e nas habilidades de aprendizagem. O CBD também demonstrou um efeito anti-inflamatório significativo, reduzindo a expressão de marcadores inflamatórios, como TNF- α e MCP-1, em camundongos tratados com A β . Ele também diminuiu a ativação microglial e astrogliar em regiões críticas do hipocampo e córtex, que estão associadas à neurodegeneração no Alzheimer¹

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados observados, o uso da cannabis no tratamento do Alzheimer se mostrou eficaz na maioria dos estudos realizados. De acordo com os autores Chen, Kim e Cabral, o CBD tem uma capacidade neuroprotetora, devido a sua capacidade de aliviar a citotoxicidade neuronal, que reduz a inflamação neuroglial e atua reduzindo a neuroinflamação e estimulando a neurogênese^{5,6}. Além disso, Eubanks, por meio de estudos bioquímicos e neurológicos, encontrou comprovações de que o THC é um inibidor que pode agir e impedir a progressão dessa doença debilitante⁴.

De uma forma geral, a literatura concorda com os resultados encontrados neste estudo. Um exemplo seria o estudo realizado por Cooray que reforça os pontos analisados nos resultados de que o canabidiol possui uma ação neuroprotetora gerada a partir de um sistema chamado de endocanabinoide (ECS), que ajuda principalmente na redução do processo inflamatório no cérebro⁷. Além disso, a autora Giulia também reforça os benefícios relacionados a melhora dos sintomas, como demência, agitação e distúrbios de comportamento^{4,7,8}.

Entretanto, é válido ressaltar que esses estudos apresentam certas limitações, já que alguns evidenciaram os riscos de efeitos tóxicos e o fato de ainda existirem poucos estudos que comprovam os benefícios do uso do cannabis na prática, já que muitos estudos foram realizados em uma porção muito pequena de voluntários. Por exemplo, os autores Palmiere e Vadalà relataram a ausência de um grupo controle, que acabou dificultando uma conclusão mais eficiente e abrangente dos estudos realizados^{1,2,3,8}.

CONCLUSÃO

De um modo geral, a utilização da cannabis traz inúmeros benefícios às pessoas acometidas pela doença. Dentre os efeitos positivos analisados, encontram-se a capacidade neuroprotetora do Canabidiol, sua ação anti-inflamatória, a melhora na memória e na aprendizagem dos indivíduos submetidos aos estudos, além da redução de sintomas como apatia, irritabilidade, agitação e distúrbios alimentares

e de sono. Tendo em vista tal efeito benéfico, observou-se que a literatura é unânime quanto à eficiência do uso de Cannabis e seus componentes no tratamento da doença de Alzheimer, apesar de ainda existirem poucos estudos que comprovem a vantagem desse uso na prática.

REFERÊNCIAS

¹CHEN, Long *et al.* Assessing Cannabidiol as a Therapeutic Agent for Preventing and Alleviating Alzheimer's Disease Neurodegeneration. **Cells**, v. 12, n. 23, p. 2672, 21 nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12232672>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2569024>. Acesso em: 18 set. 2024.

²PALMIERI, Beniamino; VADALÀ, Maria. Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss. **La Clinica Terapeutica**, v. 174, n. 1, p. 53–60, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2023.5009>. Disponível em: https://www.clinicaterapeutica.it/2023/174/1/10_PALMIERI%20.pdf. Acesso em: 18 set. 2024.

³PATIL, Nil *et al.* Investigation of Cannabis sativa Phytochemicals as Anti-Alzheimer's Agents: An In Silico Study. **Plants**, v. 12, n. 3, p. 510, 22 jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants12030510>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2088816>. Acesso em: 18 set. 2024.

⁴EUBANKS, Lisa *et al.* A Molecular Link between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. **Molecular Pharmaceutics**, v. 3, n. 6, p. 773–777, dez. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1021/mpo60066m>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mpo60066m>. Acesso em: 18 set. 2024.

⁵KIM, Juyong *et al.* The Cannabinoids, CBDA and THCA, Rescue Memory Deficits and Reduce Amyloid-Beta and Tau Pathology in an Alzheimer's Disease-like Mouse Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6827–6827, 6 abr. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076827>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2234178>. Acesso em: 18 set. 2024.

⁶REZENDE, Ana Carolina de Oliveira *et al.* O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE ALZHEIMER. **Revista Saúde dos Vales**, v. 2, n. 1, 1 mar. 2024. DOI: <https://doi.org/10.61164/rsv.v2i1.2199>. Disponível em: <https://revista.unipacto.com.br/index.php/rsv/article/view/2199>. Acesso em: 18 set. 2024.

⁷COORAY, Ruwini; GUPTA, Vinod; SUPHIOGLU, Cenk. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 11, p. 4878–4890, 19 ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>. Disponível em: <https://rdcu.be/dZmxh>. Acesso em: 18 set. 2024.

⁸ABATE, Giulia; UBERTI, Daniela; TAMBARO, Simone. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. **Biology**, v.10, n. 6, p. 542, 1 jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10060542>. Disponível em <https://www.mdpi.com/1152752>. Acesso em: 18 set. 2024