

DESCOBERTAS SOBRE O USO DE CANNABIS NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Ilary Gondim Dias Sousa ¹
Nilza Moura Marques ²

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo que atinge mais de 33 milhões de pessoas no mundo e se inicia por problemas leves na memória de curto prazo, aprendizagem, comunicação e orientação espacial. Depois de algum tempo, começa a afetar a vida cotidiana do paciente, o tornando incapaz de comer, vestir-se e controlar-se emocionalmente. Isso traz um alto preço aos sistemas público e privado de saúde: em 2014, eram dadas cerca de 17,4 bilhões de horas de cuidados a esses pacientes, o que representa mais de US \$ 210 bilhões em serviços relacionados a DA. Ela não têm cura e vários estudiosos tentam encontrar tratamentos baratas e eficazes para, ao menos, retardar o avançar da doença. Como opção promissora, destaca-se hoje os extratos derivados das plantas do gênero Cannabis. (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015; WISNIEWSKI; GONI, 2014).

Seu uso medicinal foi registrado na primeira farmacopeia do mundo há mais de 4000 anos na China, onde a Cannabis era usada para muitos distúrbios como espasticidade, malária, reumatismo, dor neuropática, náusea, disfunção sexual e constipação. Entretanto, ela começou a ter destaque no Ocidente apenas no final do século XX com o isolamento das principais substâncias ativas da planta (o delta 9-tetrahidrocannabinol - THC - e o canabidiol - CBD) e com a consequente descoberta do sistema endocanabinoide (SEC), um grupo de receptores e substâncias que existem em quase todos os sistemas do corpo.(MECHOULAM, 2005; DEVANE, 1992).

Diversos estudos foram desenvolvidos sobre o SEC, o qual se mostrou um importante modulador fisiológico de vários processos do sistema nervoso central, incluindo dor, apetite, função motora, plasticidade sináptica, neuroinflamação e destino das células neurais. (HEIFETS; CASTILLO, 2009; JESUDASON; WITTERT, 2008). O papel dos extratos das plantas do gênero Cannabis na regulação do SEC está intimamente relacionado à sua atividade medicinal em vários distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo Alzheimer. O objetivo desta revisão sistemática é buscar na literatura sobre a eficácia do tratamento da DA com Cannabis, abordando os mecanismos de ação dessa droga na DA.

METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de natureza descritiva e abordagem qualitativa. A busca por artigos e sua análise ocorreu nos meses de fevereiro e março de 2019 e visava à resposta da seguinte questão norteadora: “Os extratos da planta Cannabis são eficazes (melhoram, reduzem a progressão ou evitam a instalação) dos sintomas da Doença de Alzheimer (DA)?”.

¹ Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - PB, ilary.gondim@gmail.com;

² Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - PB, nilzamarquesm@gmail.com.

A pesquisa foi realizada na bases de dados do Pubmed, da Cochrane, da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e do Scielo a partir da seguintes combinações de palavras-chave, em inglês, e operadores booleanos: “marijuana AND Alzheimer's disease”, “marijuana AND Alzheimer”, “Cannabis AND Alzheimer's disease”, “Cannabis AND Alzheimer”, “cannabinoid AND Alzheimer's disease” e “cannabinoid AND Alzheimer”.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: os artigos cujo título estivesse em conformidade com a temática escolhida, publicação entre 2010 e 2019 e escrita em inglês ou português. Foram excluídos os artigos que não atendessem a esses critérios. Após aplicação desses parâmetros, foi realizada a leitura dos resumos e excluídos aqueles que não abordassem o tema ou apresentassem algum tipo de viés (patrocínio de grandes empresas farmacêuticas, por exemplo).

DESENVOLVIMENTO

A DA é a causa mais comum de demência em pessoas com mais de 65 anos e, devido ao envelhecimento da população, espera-se que um novo caso de DA se desenvolva a cada 33 segundos. Mesmo que seja tão comum, ainda não há tratamentos eficazes para curar ou retardar significativamente a progressão da doença. (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015; SAXENA, 2011).

Ela pode ser classificada em dois tipos: a DA esporádica, de início tardio, e a DA familiar, de início precoce. O primeiro acontece em 95% dos casos, mas é muito menos compreendido que o familiar, provavelmente devido a maior interação entre fatores ambientais e genes suscetíveis, principalmente o APOE23. A forma familiar ou genética (5% dos casos), por sua vez, resulta de mutações no gene da proteína precursora da amilóide (APP) ou nos genes da presenilina (PS) 1 e 2 que impactam diretamente na produção de peptídeos β -amilóide (β A). (BETTENS; SLEEGERS; BROECKHOVEN, 2013).

Os β A estão diretamente relacionados com o surgimento da DA. Eles se originam do processamento da APP pelos complexos γ -secretase e β -secretase (codificados pelos PS 1 e 2). Após esse processamento, haverá a formação de duas formas $A\beta$, $A\beta$ 40 e $A\beta$ 42, sendo este último o mais tóxico devido à sua agregação mais rápida e o principal responsável pelo DA. (KAMBOH, 2004; CHAPMAN et. al., 2001).

Ambas as formas de DA são caracterizadas por uma cascata neurodegenerativa que parece acontecer devido ao acúmulo de β A (“placas senis”) e tau hiperfosforilada, formando emaranhados neurofibrilares (ENFs). Essa sucessão de eventos induz neuroinflamação e estresse oxidativo que elevam a neurotoxicidade e potencializam a neurodegeneração, ocasionando o declínio cognitivo típico da DA. A neurodegeneração, por sua vez, eleva os níveis de glutamato no líquido espinal cerebral e há perda de neurônios colinérgicos em áreas cerebrais relevantes para o processamento da memória. (SCHILIEBS; ARENDT, 2011; CHAPMAN et. al., 2001).

Nesse cenário, a Cannabis apareceu como uma possível alternativa terapêutica, uma vez que o CBD e o THC parecem agir diretamente na cascata neurodegenerativa da Alzheimer. O CBD é um agente neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante. (MUKHOPADHYAY et. al., 2011). Além disso, previne a neurodegeneração hipocampal e cortical, reduz a hiperfosforilação da tau, regula a migração de células microgliais e tem um efeito protetor contra a neurotoxicidade mediada por $A\beta$ e a neurotoxicidade microglial ativada. O THC, por sua vez, interage diretamente com o $A\beta$ e inibe sua agregação. (CAO et. al., 2014; JANEFJORD et. al., 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca com as combinações de palavras-chave foram encontrados 588 artigos (532 na Pubmed, 56 na Cochrane e nenhum nas demais bases). Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e retirada dos estudos repetidos, restaram 151 artigos.

Um estudo com 11 participantes com DA e sintomas comportamentais e psicológicos associados à demência tratados com óleo de Cannabis por 4 semanas foi mostrado uma redução significativa no escore de Impressão Global Clínica, menor estresse do cuidador e melhora nos domínios neuropsicológicos incluindo delírios, irritabilidade, apatia e sono. Esses efeitos parecem estar diretamente ligados à ativação do SEC pelos canabinoides exógenos e consequente redução na morte neuronal induzida por A β (CERRO et. al., 2018; SHELEF et. al., 2016).

O dronabinol, uma droga de alta concentração de THC, foi testado em 12 pacientes com DA grave para tratar anorexia e distúrbios comportamentais. Foi observada um aumento significativo no peso corporal e na espessura da dobra cutânea do tríceps após 3 meses de tratamento com uma dose de 2,5 mg/dia, mesmo com a ingestão inalterada de calorias. Também foi relatado uma menor frequência de comportamento perturbado, tendo este efeito persistido após o fim do tratamento com dronabinol. Os principais efeitos adversos foram cansaço, sonolência e euforia e não houve reações adversas graves, tal como encontrado anos depois por Walther e col. (2011). (VOLICER et. al., 1997).

Adicionalmente, relatos recentes sugeriram a correlação entre a seletividade de um dado inibidor da butirilcolinesterase (BuChE) e a habilidade de uma substância em bloquear agregação de A β acelerada pelas enzimas que degradam a acetilcolina. Quando a inibição de BuChE foi examinada, foi demonstrado redução na atividade enzimática em altas concentrações de THC. Infelizmente, estas experiências foram limitadas pela fraca solubilidade do THC em solução aquosa. Também foi notado que o THC inibe competitivamente a acetilcolinesterase (AChE). Mais do que isso, o composto de maconha é mais eficaz na inibição do efeito amiloidogênico da AChE do que o propídio, um dos inibidores de agregação mais efetivos relatados até o momento. De fato, em uma concentração de 50 μ M, o THC bloqueia completamente o efeito da AChE na agregação A β . (BELLUTI et. al., 2005; EUBANKS, 2006).

Recentemente, um estudo duplo-cego randomizado de THC para pacientes com demência foi realizado. Enquanto vinte e quatro pacientes receberam THC, vinte e seis receberam placebo. Durante as três semanas do experimento, o tratamento foi bem tolerado. Este estudo não mostrou diferença entre a administração de placebo ou THC. No entanto, não mencionou a idade dos participantes e utiliza uma dosagem maior que os demais (4,5 mg / dia). Isso suporta a teoria de que os efeitos da dose-resposta obedece uma curva de U-invertido, ou seja, dentro de certo limite, dosagens menores conseguem obter um efeito melhor. (TZADOK et. al., 2016; VAN DER ELSEN et. al., 2015; SCHIER, 2012).

O CBD também influencia em muitos dos processos patológicos da doença. A administração de CBD reduziu a morte celular após a aplicação de β A em células PC12 em ratos. As principais hipóteses para esses efeitos foram a eliminação de espécies reativas de oxigênio, a redução da peroxidação lipídica e o aumento da via pró-apoptótica da caspase 3. A administração de CBD de 10 mg/kg resgatou quase que completamente a integridade dos neurônios piramidais CA1, reduziu os níveis de óxido nítrico sintase induzida e interleucina-1 β , diminuiu a imunocoloração da proteína fibrilar fibrilar glial e a liberação de S100 β (uma ferramenta de triagem para detectar lesão intracraniana) em hipocampo de roedores inoculados com A β . Estudos in vitro complementares revelaram que, quando o CBD aumenta o tônus endocanabinóide e estimula os receptores CB1 e CB2, promove a proliferação de

células progenitoras do hipocampo e a progressão do ciclo celular, sendo o efeito perdido em concentrações mais altas, tal como ocorrido com o THC. (CAMPOS et. al., 2013; ESPOSITO et. al., 2011; ESPOSITO et. al., 2007).

Vale ressaltar que as substâncias (THC e CBD), tanto em uso isolado das substâncias como a combinação de ambos, conseguiram preservar a memória em camundongos transgênicos APP / PR1 quando administrados cronicamente durante o estágio sintomático inicial. Entretanto, ao usar a combinação de canabinóides foi observado menor comprometimento do aprendizado, diminuição significativa nos níveis de A β 42 solúvel e uma mudança na composição das placas, o que implica na possibilidade de reduzir o efeito nocivo do peptídeo tóxico. A propriedade anti-inflamatória dos canabinoides também pode ter um papel relevante, uma vez que reduziu os níveis de moléculas relacionadas à astrogliose, microgliose e relacionados à inflamação, sendo este efeito mais acentuado com o uso conjunto de CBD e THC. Assim, os presentes resultados mostram um efeito sinérgico entre as substâncias. (ASO et. al., 2015).

Alguns riscos sobre o uso de maconha foram descobertos, pois seus usuários apresentaram menor perfusão cerebral que a média. Um estudo comparou 982 usuários com 92 controles usando neuroimagem de perfusão com SPECT. O resultado foi que os pesquisadores conseguiram separar os usuários de maconha do controle com 90% de sucesso. Isso aconteceu porque foi identificado que o hipocampo direito sofria de hipoperfusão nos usuários. Em um uso medicinal controlado, isso será de menor importância, mas ainda é necessário estabelecer uma dose certa para, ao mesmo tempo, evitar o vício e promover o máximo efeito terapêutico possível. (AMEN et. al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA é uma doença que traz grande impacto à qualidade de vida do paciente e que está se tornando cada vez mais comum devido ao envelhecimento da população mundial.

Nesta revisão, foi possível observar que, embora ainda sejam necessários mais testes sobre seus mecanismos de ação e toxicidade, os derivados de Cannabis constituem uma terapia promissora para auxiliar no tratamento da DA, uma vez que possuem poucos efeitos colaterais e agem diretamente nos principais mecanismos fisiopatológicos da doença (regulação alterada de neurotransmissores, formação de agregados de A β , morte neuronal).

Palavras-chave: Cannabis, Doença de Alzheimer, Neurodegeneração.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's Dement.**, v. 11, n. 3, p. 332–384, 2015.

AMEN, D. G. et. al. Discriminative Properties of Hippocampal Hypoperfusion in Marijuana Users Compared to Healthy Controls: Implications for Marijuana Administration in Alzheimer's Dementia. **J Alzheimers Dis.**, v. 56, n. 1, p. 261-273, 2017.

ASO, E. et. al. Cannabis-Based Medicine Reduces Multiple Pathological Processes in A β PP/PS1 Mice. **J Alzheimers Dis.**, v. 43, n. 3, p. 977-991, 2015.

BELLUTI, F. et. al. Cholinesterase inhibitors: Xanthostigmine derivatives blocking the acetylcholinesterase induced β -amyloid aggregation. **J Med Chem.**, v. 48, n. 13, p. 4444-4456, 2005.

BETTENS, K.; SLEEGERS, K.; BROECKHOVEN, C. Genetic insights in Alzheimer's disease. **Lancet Neurol.**, v. 12, n. 1, p. 92–104, 2013.

CAMPOS, A. C. et. al. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. **Int J Neuropsychopharmacol.**, v. 16, n. 6, p. 1407–1419, 2013.

CAO, C. et. al. The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis.**, v. 42, n. 3, p. 973-984, 2014.

CERRO, P. et. al. Activation of the Cannabinoid Type 2 Receptor by a Novel Indazole Derivative Normalizes the Survival Pattern of Lymphoblasts from Patients with Late-Onset Alzheimer's Disease. **CNS Drugs**, v. 32, n. 6, p. 579-591, 2018.

CHAPMAN, P. F. et. al. Genes, models and Alzheimer's disease. **Trends Genet.**, v. 17, n. 5, p. 254–261, 2001.

DEVANE, W. A. et. al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v. 251, p. 1946–1949, 1992.

ESPOSITO, G. et. al. Cannabidiol in vivo blunts beta-amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1 β and iNOS expression. **Br. J. Pharmacol.**, v. 151, n. 8, p. 1272–1279, 2007.

ESPOSITO, G. et. al. Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. **PLoS One**, v. 6, n. 12, e28668, 2011.

EUBANKS, L. M. et. al. A Molecular Link Between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. **Mol Pharm.**, v. 3, n. 6, p. 773–777, 2006.

HEIFETS, B. D.; CASTILLO, P. E. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. **Annu Rev Physiol.**, v. 71, p. 283–306, 2009.

IUVONE, T. et. al. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. **J. Neurochem.**, v. 89, n. 1, p. 134–141, 2004.

JANEFJORD, E. et. al. Cannabinoid effects on β amyloid fibril and aggregate formation, neuronal and microglial-activated neurotoxicity in vitro. **Cell. Mol. Neurobiol.**, v. 34, n. 1, p. 31–42, 2014.

JESUDASON, D.; WITTERT, G. Endocannabinoid system in food intake and metabolic regulation. **Curr Opin Lipidol.**, v. 19, n. 4, p. 344–348, 2008.

KAMBOH, M. I. Molecular genetics of late-onset Alzheimer's disease. **Ann.Hum Genet.**, v. 68, pt. 4, p. 381–404, 2004.

MECHOULAM, R. E. (Ed.). **Cannabinoids as Therapeutics: Milestones in Drug Therapy.** Basel: Birkhäuser, 2005. 272 p.

MUKHOPADHYAY, P. et. al. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. **Free Radic Biol Med.**, v. 50, n. 15, p. 1368–1381, 2011.

SAXENA, U. Bioenergetics breakdown in Alzheimer's disease: Targets for new therapies. **Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.**, v. 3, n. 2, p. 133-139, 2011.

SCHIER, A. R. et. al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 34, sup. 11, p. 104-117, 2012.

SCHLIEBS, R.; ARENDT, T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. **Behav Brain Res.**, v. 221, n. 2, p. 555–563, 2011.

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. **J Alzheimers Dis.** v. 51, n. 1, p. 15-19, 2016.

TZADOK, M. et. al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. **Seizure**, v. 35, p. 41–44, 2016.

VAN DEN ELSEN, G. A. et. al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. **Neurology.**, v. 84, n. 23, p. 2338-2346, 2015.

VOLICER, L. et. al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. **Int J Geriatr Psychiatry.**, v. 12, n. 9, p. 913-919, 1997.

WALTHER, S. et. al. Randomized, controlled crossover trial of dronabinol, 2.5 mg, for agitation in 2 patients with dementia. **J Clin Psychopharmacol.**, v. 31, n. 2, p. 256-258, 2011.

WISNIEWSKI, T.; GONI, F. Immunotherapy for Alzheimer's disease. **Biochem. Pharmacol.**, v. 88, n. 4, p. 499–507, 2014.