**O USO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**Beatriz Pyrich Cavalheiro1** -biapyrich@gmail.com

**Aline Puzzi Romanini1**

**Erica Pedri1**

**Giovanna Correa Fontoura1**

**Luís Augusto B. Franco Zörrer1**

**Marcelo Ferrari de A. Camargo Filho1**

**Vitoria Diana M. de Almeida Gonçalves1**

**Viktor Cleto Morais Gianini1**

**Juliane Mueller2**

1Faculdades Pequeno Príncipe, estudantes do quarto período do Curso de Medicina, Curitiba-PR, Brasil.

2Faculdades Pequeno Príncipe, Professora e farmacêutica**,** Curitiba-PR, Brasil.

**Palavras-Chave:** Alzheimer, Canabinoides, Terapêutica.

**Introdução**

A Doença de Alzheimer (DA) é definida como uma doença neurodegenerativa com perda progressiva de memória e sintomas cognitivo comportamentais. Dentre os diversos sintomas, pode listar-se a perda da memória, agitação psicomotora, depressão, transtornos afetivos com isolamento social, falha no reconhecimento de faces, entre outros.

A fisiopatologia da doença relaciona-se com neuroinflamação, devido à ativação da micróglia, resultando em depósitos extracelulares de β-amiloides e hiperfosforilação da proteína *tau*, bem como processo de neurodegeneração, desencadeado pela redução da síntese de colesterol.

As atuais terapias medicamentosas para a doença de Alzheimer apresentam eficácia questionável, sendo úteis principalmente no alívio de alguns sintomas. O tratamento não impede a progressão da doença, apenas oferece benefícios limitados na função cognitiva. Além disso são passíveis de causar vários efeitos adversos. Dentre as drogas aprovadas, os inibidores da acetilcolinesterase, como o Donepezil (Eranz®) são as mais usadas. Somando-se a isso, tem-se que esses inibidores da colinesterase apresentam um efeito terapêutico benéfico em no máximo, 20% dos pacientes com Alzheimer. Além disso, alguns sintomas típicos da DA são controlados com o uso de outros medicamentos, tais como antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, aumentando o número de reações adversas e interações medicamentosas.

Os canabinoides naturais são derivados da planta *Cannabis sativa*, que possui como principais compostos ativos o 9-tetrahidrocanabinol, o canabidiol, o canabinol e o tetrahidrocanabivarin. O mecanismo de ação dos canabinoides baseia-se na ativação do sistema endocanabinoide, através de receptores canabinoides, que resulta na liberação de neurotransmissores, com destaque ao glutamato. A eficácia dos derivados canabinoides já foi estudada para ação neuroprotetora, anti inflamatória e antioxidativa. Outros estudos também demonstraram a prevenção da neurotoxicidade e da hiperfosforilação da proteína *tau*, bem como promoção da neurogênese.

**Percurso Teórico**

Foi realizada uma revisão de literatura integrativa, analisando o que foi produzido sobre o uso de derivados canabinoides para o tratamento ou alívio de sintomas em pacientes ou modelos animais com Doença de Alzheimer

Para a elaboração da revisão integrativa, foram seguidas as etapas: definição da questão norteadora, objetivo da pesquisa, amostragem da literatura, coleta de dados com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, análise crítica dos estudos incluídos, apresentação e discussão dos resultados. Após pesquisa em base de dados e exclusão de artigos não correspondentes, foram selecionados, ao final, 13 artigos.

**Conclusão**

Quando se trata de efeitos a nível molecular observa-se mais esclarecido os benefícios de tais compostos contra a neurodegeneração, observando vantagens genéricas como diminuição de efeitos antinflamatórios, redução da ativação da micróglia, redução da expressão de precursores da proteína beta-amiloide, restauração do potencial de membrana mitocondrial e aumento de viabilidade e diferenciação celular.

Desse modo, observamos o potencial da administração de canabinoides para a melhora na qualidade de vida dos portadores da doença de Alzheimer, tendo em vista a escassez terapêutica para esse fim.

**Referencias**

1. AHMED, A. I. A. et al. Safety and pharmacokinetics of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: A randomized controlled trial. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 9, p. 1475–1482, 2014.
2. ASO, E. et al. Cannabinoid receptor 2 participates in amyloid-β processing in a mouse model of Alzheimer’s disease but plays a minor role in the therapeutic properties of a cannabis-based medicine. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 51, n. 2, p. 489–500, 2016.
3. ASO, E. et al. Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in AβPP/PS1 mice. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 43, n. 3, p. 977–991, 2015.
4. 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**, v. 54, n. 3, p. 903–912, 2016.
5. BAKER, D. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. **The FASEB Journal**, 2000.
6. BALLARD, Clive and CORBETT, Anne. Management of Agitation, Aggression, and Psychosis Associated With Alzheimer’s Disease. **Dementia**, p. 575–587, 2014.
7. CAO, C. et al. The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer’s disease. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 42, n. 3, p. 973–984, 2014.
8. CHENG, D. et al. Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APPswe/PS1??E9 mice. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 15, p. 3009–3017, 2014.
9. CHENG, D. et al. Long-Term Cannabidiol Treatment Prevents the Development of Social Recognition Memory Deficits in Alzheimer’s Disease Transgenic Mice. **Journal of Alzheimer’s disease: JAD**, v. 42, p. 1383–1396, 2014.
10. CHUNG, Julia A. and CUMMINGS, Jeffrey L. Neurobehavioral And Neuropsychiatric Symptoms In Alzheimer's Disease. **Neurologic Clinics**, vol. 18, no. 4, p. 829–846, 2000
11. CHUNG, Julia A. and CUMMINGS, Jeffrey L. Neurobehavioral And Neuropsychiatric Symptoms In Alzheimer's Disease. **Neurologic Clinics**, vol. 18, no. 4, p. 829–846, 2000.
12. DONG, Hui; ZHANG, Limin; LIU, Wei; *et al.* Label-Free Electrochemical Biosensor for Monitoring of Chloride Ion in an Animal Model of Alzheimer's Disease. **ACS Chemical Neuroscience**, vol. 8, no. 2, p. 339–346, 2016.
13. ESPOSITO, Giuseppe; FILIPPIS, Daniele De; CARNUCCIO, Rosa; et al. The marijuana component cannabidiol inhibits β-amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/β-catenin pathway rescue in PC12 cells. **Journal of Molecular Medicine**, vol. 84, no. 3, p. 253–258, 2005.
14. ESPOSITO, Giuseppe; SCUDERI, Caterina; VALENZA, Marta; et al. Cannabidiol Reduces Aβ-Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPARγ Involvement. **PLoS ONE**, vol. 6, no. 12, 2011.
15. FERRER, Isidro. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. **Progress in Neurobiology**, vol. 97, no. 1, p. 38–51, 2012
16. GAONI, Y. and MECHOULAM, R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 86, no. 8, p. 1646–1647, 1964.
17. GAUTHIER, Serge; CUMMINGS, Jeffrey; BALLARD, Clive; et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. **International Psychogeriatrics**, vol. 22, no. 03, p. 346, 2010.
18. ITAGAKI, S; MCGEER, P; AKIYAMA, H; et al. Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease. **Journal of Neuroimmunology**, vol. 24, no. 3, p. 173–182, 1989.
19. Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, et al. (2009) Cannabidiol: A promising drug for neurodegenerative disorders? CNS Neurosci Ther 15: 65–75.
20. JÄRVINEN, Tomi; PATE, David W and LAINE, Krista. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. **Pharmacology &amp; Therapeutics**, vol. 95, no. 2, p. 203–220, 2002.
21. KADUSZKIEWICZ, H. ET AL. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer’s disease: systematic review of randomised clinical trials. **BMJ : British Medical Journal**, v. 331(7512), p. 321–327, 2005.
22. KRISHNAN, Sarada; CAIRNS, Ruth and HOWARD, Robert. Cannabinoids for the treatment of dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2008.
23. LIBRO, R. et al. Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer’s Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 1, p. 1–19, 2016.
24. MANGIALASCHE, F. ET AL. Alzheimer ’ s disease : clinical trials and drug development. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 7, p. 702–716, 2011.
25. MARTÍN-MORENO, A. M. et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo : Relevance to Alzheimer ’ s Disease. **Molecular pharmacology**, v. 79, n. 6, p. 964–973, 2011.
26. MARTIN-MORENO, A. M.; REIGADA, D.; RAMIREZ, B. G.; et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. **Molecular Pharmacology**, vol. 79, no. 6, p. 964–973, 2011.
27. MASSOUD, Fadi and LÉGER, Gabriel C. Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease. **The Canadian Journal of Psychiatry**, vol. 56, no. 10, p. 579–588, 2011
28. NITRINI, Ricardo and BACHESCHI, Luiz Alberto. **A neurologia que todo médico deve saber**. São Paulo: Editora Atheneu, 2008
29. PAPASSOTIROPOULOS, Andreas; LÜTJOHANN, Dieter; BAGLI, Metin; et al. Plasma 24S-hydroxycholesterol. **NeuroReport**, vol. 11, no. 9, p. 1959–1962, 2000.
30. PERTWEE, Roger G. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. **Addiction Biology**, vol. 13, no. 2, p. 147–159, 2008.
31. PERTWEE, Roger G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacology &amp; Therapeutics**, vol. 74, no. 2, p. 129–180, 1997.
32. SCUDERI, C.; STEARDO, L.; ESPOSITO, G. Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR?? involvement. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 7, p. 1007–1013, 2014.
33. SELKOE, D. J. Preventing Alzheimer's Disease. **Science**, vol. 337, no. 6101, p. 1488–1492, 2012
34. STREIT, Wolfgang J. Microglia and Alzheimer's disease pathogenesis. **Journal of Neuroscience Research**, vol. 77, no. 1, p. 1–8, 2004.
35. VAN DEN ELSEN, G. A. et al. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 31, n. 2, p. 184–191, 2017.
36. VAN DEN ELSEN, G. A. H. et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. **Neurology**, v. 84, n. 23, p. 2338–46, 2015.
37. VAN DEN ELSEN, G. A. H. et al. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 23, n. 12, p. 1214–1224, 2015.
38. WALKER, J.michael and HUANG, Susan M. Cannabinoid analgesia. **Pharmacology &amp; Therapeutics**, vol. 95, no. 2, p. 127–135, 2002.
39. WALTHER, Sebastian; MAHLBERG, Richard; EICHMANN, Uta; et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. **Psychopharmacology**, vol. 185, no. 4, p. 524–528, 2006.
40. WANG, T.; COLLET, J.-P.; SHAPIRO, S.; et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. **Canadian Medical Association Journal**, vol. 178, no. 13, p. 1669–1678, 2008.
41. WATT, G.; KARL, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol ( CBD ) for Alzheimer ’ s Disease. v. 8, n. February, p. 1–7, 2017.
42. WETZELS, R. B.; ZUIDEMA, S. U.; JONGHE, J. F. M. De; et al. Prescribing pattern of psychotropic drugs in nursing home residents with dementia. **International Psychogeriatrics**, vol. 23, no. 08, p. 1249–1259, 2011.