

## **A utilização medicinal do THC na doença de Alzheimer**

### **The medicinal use of THC in Alzheimer's disease**

DOI:10.34119/bjhrv4n3-212

Recebimento dos originais: 14/05/2021

Aceitação para publicação: 07/06/2021

#### **Eduarda Paula Markus Xavier**

Graduando em medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço completo: SHIS QL 26 Conjunto 3 Casa 11-71665135

E-mail: eduardamarkus@gmail.com

#### **Luiz Henrique Lepesqueur Botelho Lobão**

Graduando em medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço completo: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

E-mail: luizhenriquelepesqueur@gmail.com

#### **Pedro Henrique Zorzetti Camara**

Graduando em medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço completo: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

E-mail: ph.zorzetti@gmail.com

#### **Andréia Livia Gonzalez Napoli**

Graduanda em medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço completo: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

E-mail: andreianapoli.med@gmail.com

#### **Maria Clara Spadoni Pacheco**

Graduanda em medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço completo: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

E-mail: spmariaclara99gmail.com

**Henrique de Castro e Santos**

Graduando em medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço completo: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília – DF  
E-mail: ique.castro@gmail.com**Daniel Vasconcelos de Oliveira**

Graduando em medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço completo: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília – DF  
E-mail: daniel98vo@gmail.com**Lenise Maria Spadoni Pacheco**

Mestrado

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Euroamericano (UNIEURO)

Endereço completo: setor de clubes esportivo trecho 1 – Brasília, 70200-001  
E-mail: lenisespadoni@hotmail.com**RESUMO**

**Objetivo:** Demonstrar a utilização medicinal do tetrahydrocannabinol na doença de Alzheimer, com a finalidade de demonstrar as implicações do composto ativo da Cannabis Sativa para amenizar os efeitos de tal demência neurodegenerativa. **Método:** Foi realizada uma revisão da literatura com busca no PubMed, Medline e SciELO. Utilizaram-se os descritores “Medical Marijuana AND Alzheimer Disease”, pesquisados no DeCS/MeSH. Foram pesquisados artigos que estavam nos idiomas português e inglês, que foram publicados entre 2016 e 2021. **Resultados:** Existem maneiras de proporcionar alívio dos sintomas e melhor qualidade de vida aos enfermos da Doença de Alzheimer. No sentido do tratamento sintomático, estudos vêm demonstrando que os canabinóides podem combater características da doença, como o estresse oxidativo e a neuroinflamação, envolvidas na formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, responsáveis pelas manifestações do Alzheimer. Para o uso medicinal, tem se optado por um tratamento com proporções mais equilibradas de THC e CBD. Os canabinóides melhoram as disfunções comportamentais, cognitivas, agem visando vários processos de sinalização, como dor, processamento anormal de peptídeos beta amiloides (Ab) e da proteína TAU, neuroinflamação, excitotoxicidade, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, os quais desempenham um papel fundamental no tratamento da DA. **Conclusão:** A terapia feita com canabinóides pode ser segura, confiável, de baixo custo e com efeitos colaterais limitados, proporcionando um tratamento mais humanizado e menos invasivo ao paciente que sofre com a doença.

**Palavras-Chaves:** Doença de Alzheimer, Tetra-Hidrocanabinol, Maconha Medicinal.

**ABSTRACT**

**Objective:** To demonstrate the medicinal use of tetrahydrocannabinol in Alzheimer's disease, with a demonstration pattern as a result of the active compound in Cannabis

Sativa to mitigate the effects of such neurodegenerative dementia. **Method:** A literature review was carried out by searching PubMed, Medline and SciELO. The descriptors “Medical Marijuana AND Alzheimer Disease”, used in the MeSH, were used. Articles that were in Portuguese and English were searched, which were published between 2016 and 2021. **Results:** There are ways to provide symptom relief and better quality of life for Alzheimer's disease patients. In the sense of symptomatic treatment, studies suppressed showing that cannabinoids can respond to the characteristics of the disease, such as oxidative stress and neuroinflammation, involved in the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles, responsible for the manifestations of Alzheimer's. For medical use, a treatment with more balanced proportions of THC and CBD has been chosen. Cannabinoids improve as behavioral, cognitive dysfunctions, act various signaling processes, such as pain, abnormal processing of beta amyloid peptides (Ab) and TAU protein, neuroinflammation, excitotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dysfunctions, which play a fundamental role in the treatment of the DA. **Conclusion:** A therapy made with cannabinoids can be safe, reliable, inexpensive and with a resultant effect, providing a more humanized and less invasive treatment to the patient who suffers from the disease.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Tetrahydrocannabinol, Medical Marijuana.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é a causa mais prevalente de demência mundial, seus dados epidemiológicos estimam que 40 milhões de pessoas em todo o mundo, a maioria com mais de 60 anos, tenham demência, e esse número deve dobrar a cada 20 anos, até 2050 . Por esse fato, o grupo dos oito países mais influentes do mundo (G8) afirmou que essa demência deve ser uma prioridade global e anseia por uma cura ou uma terapia modificadora dos genes da doença disponíveis até 2025 <sup>1</sup>.

A patologia se instala no indivíduo pela hipótese da cascata amilóide que sugere mudanças na clivagem da proteína precursora de amilóide (APP) e produção do fragmento de APP beta amilóide junto com a agregação da proteína tau hiperfosforilada, cujo coalescem para causar redução na força sináptica, perda sináptica, morte celular, déficits de neurotransmissores e posteriormente, a neurodegeneração <sup>2</sup>.

De acordo com o relatório de 2016 da Alzheimer Association, tal demência é caracterizada por um declínio na memória, linguagem, resolução de problemas e habilidades cognitivas que afetam negativamente a capacidade de realização de atividades cotidianas e interferem arduamente na independência e qualidade de vida do indivíduo. Ademais, é notável salientar que essas mudanças cerebrais associadas ao Alzheimer podem começar aos 20 anos de idade, e quanto mais precoce o diagnóstico,

mais recursos podem ser utilizados para amenização das manifestações da doença <sup>3</sup>.

Um das possibilidades de tratamento sintomático da doença de Alzheimer, é o tetrahydrocannabinol (THC), composto psicoativo da Cannabis Sativa, devido ao seu alto potencial terapêutico neurológico. Ademais, ele se mostra um bom agente antiemético no tratamento quimioterápico do câncer, analgésico para dor oncológica, redutor da pressão intraocular no glaucoma e agente antiespasmódico em doenças neuromusculares, como esclerose múltipla<sup>4</sup>. O THC gera alguns mecanismos moleculares no humor, percepção, cognição e locomoção em humanos. Um grande avanço foi a descoberta de que o receptor endocanabinoide tipo 1 (CB1), localizado principalmente na fase pré-sináptica em neurônios excitatórios e inibitórios, colabora para a movimentação desses mecanismos moleculares e ameniza os efeitos do Alzheimer <sup>5</sup>.

Comumente, o uso da Cannabis de forma recreativa, se dá pela preferência por variedades que contêm proporcionalmente cada vez mais tetrahydrocannabinol (THC) do que canabidiol (CBD). A investigação científica do potencial terapêutico da maconha está em pesquisa, sendo o CBD e o THC os mais avaliados de forma isolada e combinada. Uma indagação atual é a proporção mais eficaz destes dois constituintes para atenuar sintomas neurodegenerativos <sup>6</sup>.

Na conjuntura atual, a partir da Lei 11.343/2006 que proíbe a cultura, a colheita e a exploração de vegetais e substratos de drogas ilícitas, cita-se algumas exceções e dentre elas há a liberação do manejo de drogas para o uso medicinal e científico, quando permitido pela união. No Brasil a importação de extratos medicinais da Cannabis foi regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da RDC N° 17/2015 após o Conselho Federal de Medicina (CFM), Resolução RE N° 2.113/2014, autorizar a prescrição compassiva de canabidiol para o tratamento de epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais. Em 2016 a ANVISA incluiu na autorização de importação para uso médico personalizado através da RDC 66/2016, a planta Cannabis Sativa L. e seus compostos, incluindo o THC <sup>7</sup>. Em 2019, foi regulamentada a pesquisa, produção e venda de remédios no país por parte da indústria farmacêutica, embora as plantas ainda precisam ser trazidas do exterior.

Dessa forma, o presente artigo objetiva demonstrar a utilização medicinal do tetrahydrocannabinol na doença de Alzheimer, com a finalidade de demonstrar as implicações do composto ativo da Cannabis Sativa para amenizar os efeitos de tal demência neurodegenerativa. Não existe conflito de interesses neste trabalho.

## 2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caráter exploratório, baseado no método de revisão de literatura com exposição de evidências. Foi realizada uma revisão da literatura com busca ativa no PubMed, Sistema Online de Busca e Análise de Literatura

Médica (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Medline) e Biblioteca Eletrônica e Científica Online (Scientific Electronic Library Online, SciELO). Utilizaram-se os descritores combinados com o operador booleano AND: “Medical Marijuana AND Alzheimer Disease”, pesquisados no Medical Subject Headings (MeSH). Foram pesquisados artigos no idioma português, inglês e que foram publicados entre 2016 e 2021. Todos os artigos tiveram seus resumos lidos e foram selecionados, usando como critérios de inclusão, os que abordavam os efeitos dos medicamentos derivados da cannabis no tratamento dos sintomas do Alzheimer. Foram selecionados apenas estudos de maiores relevâncias. Foram excluídos artigos duplicados ou não disponíveis para acesso e os que não contemplavam a temática proposta neste trabalho.

## 3 RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados foi concluída no dia 25 de março de 2021, a qual resultou em quarenta artigos. Após a leitura criteriosa dos resumos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restringiu-se para um total de onze estudos no idioma inglês. Dessa forma, as obras que não atendiam adequadamente à temática proposta para o presente trabalho foram excluídas.

## 4 DISCUSSÃO

### - Alzheimer

A fisiopatologia da doença Alzheimer, pode ser explicada pela “hipótese da cascata amilóide” gerada pelas mudanças na clivagem da proteína precursora de amilóide (APP) e produção do fragmento de APP beta amilóide (A $\beta$ ) junto com a agregação da proteína tau hiperfosforilada. Ambas se aglutinam nas placas amilóides para favorecer a redução na força sináptica, perda sináptica, morte celular, déficits de neurotransmissores e neurodegeneração <sup>2</sup>. Embora na hipóteseamilóide as alterações patológicas de tau ocorressem simultaneamente à deposição de beta amilóide, é certo que a proteína tau e A $\beta$  atuam em vias paralelas e aumentam os efeitos tóxicos um do outro, causando a doença de Alzheimer <sup>1</sup>.

De acordo com a Associação de Alzheimer de Chicago - EUA, as manifestações

clínicas da doença podem vir com um agravamento gradual da capacidade de memorização e confusão mental com a perda da noção de tempo e espaço. Ademais, pode haver a evolução com o declínio cognitivo, julgamento reduzido, aumento da ansiedade, agitação e distúrbios do sono, dificuldades na conclusão de tarefas básicas do dia a dia, mudanças de personalidade e humor, que podem acarretar em depressão <sup>3</sup>.

Não há tratamentos curativos disponíveis para a doença. No entanto, existem maneiras de proporcionar alívio dos sintomas e melhor qualidade de vida aos enfermos da Doença de Alzheimer. Dentre estas maneiras, existe o trabalho humanizado com as famílias do paciente, tendo em vista que um suporte adequado à família e demais cuidadores é essencial para a manutenção do bem-estar do indivíduo. No primeiro ano de tratamento, para estabilizar o desempenho cognitivo e o funcionamento diário do paciente, são administrados inibidores da acetilcolinesterase e para o alívio dos sintomas da demência, são prescritos os inibidores da colinesterase donepezil, galantamina, rivastigmina e o antagonista do glutamato memantina <sup>1</sup>. No sentido do tratamento sintomático, estudos vêm demonstrando que os canabinoides podem combater características da doença, como o estresse oxidativo e a neuroinflamação, envolvida na formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, responsáveis pelas manifestações do Alzheimer.

### **-Cannabis**

Existem três subespécies principais da planta cannabis, incluindo a Cannabis Ruberalis, Indica e Sativa, distinguidas por suas diversas propriedades físicas, as quais são utilizadas há milhares de anos e utilizadas com diferentes finalidades. A subespécie Ruderalis é a Cannabis menos utilizada para fins medicinais por possuir pouco THC e altas taxas de CBD, mas não o suficiente para produzir efeito medicinal. A Indica possui níveis mais altos de CBD e menores de THC, o que gera efeito relaxante, utilizada no manejo da insônia, dores de cabeça e musculares. A Sativa, geralmente apresenta doses mais baixas de CBD e mais altas de THC. Com maior concentração de THC, tem efeito estimulante e terapêutico reconhecido no tratamento em uma série de doenças, como por exemplo: ansiedade, dor crônica, epilepsia e DA. Nesta conjuntura, a Cannabis Sativa, composta por uma combinação elaborada de 546 elementos distintos, sendo 113 deles correspondentes aos fitocanabinoides, é a opção medicinal preferida pelos pesquisadores devido ao seu maior teor de THC e sua maior interação com o sistema nervoso central <sup>8</sup>. Os principais canabinóides, que apresentam estruturas terpenos fenólicas

demasiadamente lipofílicas, compostos por 21 átomos de carbono, presentes nas subespécies da cannabis, são: cannabigerol (CBG), canabinol (CBN), canabicromêno (CBC), canabinodiol (CBND) e, de maior destaque nas pesquisas clínicas, por maiores potenciais terapêuticos, o  $\Delta$ -tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD)<sup>6</sup>. O THC é o principal componente psicoativo da planta e é considerado o responsável pela potência e pelas principais variações da Cannabis ao longo dos anos. Já o CBD, é o segundo fitocanabinoide mais relevante, no entanto, não apresenta efeitos psicomiméticos<sup>6</sup>. Enquanto tem se dado preferência por variedades de Cannabis com maiores proporções de THC para uso recreacional, para o uso medicinal, tem se optado por um tratamento com proporções mais equilibradas de THC e CBD<sup>9</sup>.

### **-Sistema endocanabinóide**

O Sistema endocanabinóide (SEC) do sistema nervoso central desempenha várias funções reguladoras, incluindo cognição, controle da analgesia e do apetite. Infere-se que os canabinóides endógenos interferem na plasticidade neuronal por meio da regulação da potenciação, inibição e desinibição da saída sináptica, dessa forma, modulando as funções sinápticas. O mecanismo de ação é fundamentado na ativação do SEC, por meio dos receptores canabinóides, que por conseguinte, liberam neurotransmissores, principalmente o glutamato<sup>10</sup>. Outrossim, o sistema endocanabinóide (SEC) consiste em receptores Canabinóides Tipo 1 (CB1) e Tipo 2 (CB2), através de endocanabinóides anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Destaca-se a enzima metabólica FAAH ("Fatty Acid Amide Hydrolase"), o monoacilglicerol lipase (MAGL), o transportador de membrana e os outros tipos de enzimas. Nesta, o sinal enviado pelo sistema endocanabinóide é retrógrado, ou seja, após a síntese sob demanda, os endocanabinóides alcançam as fendas sinápticas se difundindo livremente e então, se ligam aos receptores CB1 pré-sináptico<sup>6</sup>. Além disso, a ligação entre o agonista e o seu receptor irá resultar em uma cascata de sinalização intracelular, ocasionando tanto na ativação dos canais de potássio e proteínas quinase ativadas por mitógenos (MAP quinases), como na inibição da adenilato ciclase e dos canais de cálcio dependentes de voltagem<sup>10</sup>.

### **-Tratamento com THC e CBD no Alzheimer**

O tratamento com canabinóides pode ser feito somente com o CBD ou somente com o THC, como também pode ser feito com as duas substâncias juntas. No entanto, a



eficácia do tratamento da doença Alzheimer, utilizando-se o CBD e THC juntos, foi comprovada por estudos in vivo que mostraram que a junção desses dois compostos do canabinoide agem em sinergismo e são mais eficazes do que quando utilizados sozinhos<sup>11</sup>.

Os canabinóides melhoram as disfunções comportamentais, cognitivas, agem visando vários processos de sinalização, como dor, processamento anormal de peptídeos beta amiloides (Ab) e da proteína TAU, neuroinflamação, excitotoxicidade, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, os quais desempenham um papel fundamental no tratamento da DA<sup>8</sup>.

A administração de drogas canabinóides deve ser altamente regulamentada para evitar efeitos adversos de uma potencial sobredosagem, assim como os tratamentos devem ser bem monitorados por um profissional de saúde, para evitar o desenvolvimento de dependência às drogas<sup>8</sup>. Alguns dos medicamentos livres nas farmácias brasileiras, liberados pela Anvisa, são: Dronabinol, Mevatyl e Canabidiol Prati-Donaduzzi.

#### **-Estudos promissores**

Segundo a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), o número de pessoas que apresentam alguma espécie de demência neurodegenerativa no Brasil, aumenta a cada dia. Com isso, a pesquisa por terapias que possam melhorar a qualidade de vida desta população, amenizando os sintomas, cresce igualmente. O canabidiol (CBD), uma das diversas substâncias presentes na Cannabis, pode ser uma alternativa para reduzir o sofrimento de quem vive com a doença. Numerosos estudos vêm sendo feitos, porém os especialistas ainda possuem ideias contrárias quando se trata do assunto. Portanto, há pesquisas que afirmam que a Cannabis pode ser usufruída como um complemento do recurso terapêutico tradicional, gerando benefícios comportamentais aos pacientes com Alzheimer e avançando positivamente com a redução da agressividade e insônia. Em contrapartida, existem outras pesquisas que não aconselham o uso da substância, afirmando que ainda são necessários mais estudos para comprovar sua eficácia.

De acordo com algumas pesquisas, o CBD pode impedir a produção de proteínas deficientes relacionadas ao Alzheimer, há, também, associação entre os canabinóides e a proteção das células do Sistema Nervoso, mas sem um consenso estabelecido a respeito da substância. Devido aos conhecimentos obtidos a partir de diversas pesquisas, em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou a produção e o comércio



de medicamentos que utilizam a Cannabis, necessitando da prescrição médica. Devido a sentença, muitos pacientes conseguiram acesso a medicamentos para tratar diversas doenças degenerativas, entre elas o Alzheimer.

## 5 CONCLUSÃO

O envelhecimento da população brasileira é uma realidade que contribui para o aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, como a doença de Alzheimer (DA). Dessarte, a presente revisão de literatura destaca demonstrar o potencial da aplicabilidade terapêutica dos derivados da Cannabis em pacientes acometidos com tal enfermidade. Além de analisar os resultados e evidenciar a necessidade crucial do apoio à pesquisa científica sobre esses medicamentos milenares, por meio de novas pesquisas com acompanhamento a longo prazo dos pacientes para avaliar os efeitos e a segurança do uso dessas substâncias.

Em epítome, os canabinóides podem combater características da doença, como o estresse oxidativo e a neuroinflamação, envolvida na formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, responsáveis pelas manifestações do Alzheimer. Portanto, a terapia feita com canabinóides combinados, em doses equilibradas de THC e CBD pode ser segura, confiável, de baixo custo e com efeitos colaterais limitados, proporcionando um tratamento mais humanizado e menos invasivo ao paciente que sofre com a doença. O estudo dessa terapia evidencia grande importância e avanço na medicina, pois floresce e inova a maneira de tratar os sintomas severos do Alzheimer.

Enquanto tem se dado preferência por variedades de Cannabis com maiores proporções de THC para uso recreacional, para o uso medicinal, tem se optado por um tratamento com proporções mais equilibradas de THC e CBD <sup>9</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. SCHELTENS, P. et al. Alzheimer's disease. *Lancet (Lond Engl)* 388: 505–517. 2016.
2. LOPEZ, JA Soria; GONZALEZ, H. M.; LÉGER, G. Alzheimer disease. *Handb Clin Neurol*, v. 167, p. 231-255, 2019.
3. ALZHEIMER'S ASSOCIATION et al. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, v. 12, n. 4, p. 459-509, 2016.
4. CAPRIOTTI, Teri. Medical Marijuana. *Home healthcare now*, v. 34, n. 1, p. 10-15, 2016.
5. CRISTINO, Luigia; BISOGNO, Tiziana; DI MARZO, Vincenzo. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, v. 16, n. 1, p. 9-29, 2020.
6. VRY, Sarah Vignoto et al. Evidências científicas da associação de canabidiol e tetrahydrocannabinol na ansiedade, na depressão e na esquizofrenia. 2019
7. CARVALHO, Virgínia M. et al. QUANTIFICAÇÃO DE CANABINOIDES EM EXTRATOS MEDICINAIS DE Cannabis POR CROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA. *Química Nova*, v. 43, n. 1, p. 90-97, 2020.
8. UDDIN, Md Sahab et al. Emerging Promise of Cannabinoids for the Management of Pain and Associated Neuropathological Alterations in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, 2020.
9. BOGGS, Douglas L. et al. Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*, v. 43, n. 1, p. 142-154, 2018.
10. COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. 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, 2020.
11. KIM, Seok Hee et al. A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease—Focusing on CBD, THC. *Journal of pharmacopuncture*, v. 22, n. 4, p. 225, 2019.