



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CAMILA RIBEIRO COUTINHO DE JESUS

USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DAS DEMÊNCIAS.

Salvador- Bahia

2022

CAMILA RIBEIRO COUTINHO DE JESUS

USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DAS DEMÊNCIAS

Projeto apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito da disciplina Metodologia da Pesquisa III.

Orientadora: Dr^a. Josecy Maria de Souza Peixoto.

Salvador – Bahia

2022

RESUMO

Introdução: À medida que a população mundial envelhece e a expectativa de vida aumenta, muitos indivíduos enfrentam um risco aumentado de desenvolver demência. A forma mais proeminente de demência é a doença de Alzheimer (DA), que se prevê afetar um em cada 85 indivíduos em todo o mundo até o ano de 2050. É necessário, portanto, explorar novos caminhos terapêuticos já que as intervenções farmacológicas atuais não revertem a progressão da DA e são acompanhadas por efeitos colaterais. **Objetivo:** Avaliar o uso de canabinóides na melhora dos sintomas durante o tratamento da demência. **Métodos:** Foram reunidos estudos de intervenção com canabinóides em português e em inglês, publicados entre 2010 e 2020, realizados com seres humanos ou animais, que analisaram o manejo da demência e potenciais benefícios nos sintomas da doença. Foram utilizadas como bases para busca de dados eletrônicos; PubMed, Medline, Scielo e Lilacs. **Resultados:** Encontrados 392 estudos, dos quais quatro foram incluídos. Nos ensaios clínicos com roedores todos apresentaram reversão do déficit de reconhecimento social, em um ensaio os camundongos apresentaram a reversão do déficit de reconhecimento de objetos e os três estudos demonstraram ausência de déficit de memória associada ao medo. Quanto ao estudo realizado com pacientes, os mesmos apresentaram redução na agitação, melhora cognitiva e benefícios no estado nutricional. **Conclusão:** O uso de canabinóides no tratamento das demências como a DA mostra-se eficiente no sentido de melhorar sintomas da doença, prevenir o desenvolvimento de déficits e reverter danos cognitivos já instalados, graças aos seus efeitos neuroprotetores, antioxidantes e anti-inflamatórios.

Keywords: Canabinóides. Demência. Idoso. Demência de Alzheimer. Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Introduction: As the world population ages and life expectancy increases, many individuals face an increased risk of developing dementia. The most prominent form of dementia is Alzheimer's disease (AD), which is predicted to affect one in 85 individuals worldwide until the year 2050. Therefore, it is necessary to explore new therapeutic avenues given that current pharmacological interventions don't reverse the progression of AD and are accompanied by side effects. **Objective:** To evaluate the use of cannabinoids to improve symptoms during the treatment of dementia. **Methods:** Were gathered intervention studies with cannabinoids in Portuguese and in English, published between 2010 and 2020, carried out with humans or animals, that analyzed the management of dementia and potential benefits in the symptoms of the disease. Were used as bases for searching electronic data; PubMed, Medline, Scielo and Lilacs. **Results:** 392 studies were found, of which four were included. In clinical trials with rodents all showed reversal of social recognition deficit, in one Trial mice showed reversal of object recognition deficit and all three studies have shown no memory deficit associated with fear. As for the study carried out with patients, they showed a reduction in agitation, cognitive improvement and benefits in nutritional status. **Conclusion:** The use of cannabinoids in the treatment of dementias such as AD is efficient in improving the symptoms of the disease, preventing the development of deficits and reversing the cognitive damage already installed, thanks to its neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory effects.

Keywords: Cannabinoids. Dementia. Elderly. Alzheimer's Dementia. Alzheimer's Disease.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. REFERENCIAL TEÓRICO	7
3. OBJETIVOS	10
4. MÉTODOS	10
5. RESULTADOS	12
6. DISCUSSÃO	18
7. CONCLUSÃO	22
8. REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

À medida que a população mundial envelhece e a expectativa de vida aumenta, muitos indivíduos enfrentam um risco aumentado de desenvolver demência¹. A demência é a perda severa das habilidades cognitivas que não faz parte do processo normal de envelhecimento e, atualmente, mais de 46 milhões de indivíduos em todo o mundo vivem com demência. A forma mais proeminente de demência é a doença de Alzheimer (DA), que se prevê afetar um em cada 85 indivíduos em todo o mundo até o ano de 2050².

Demências causam a diminuição progressiva da capacidade cognitiva, alterações de comportamento e perda da funcionalidade do indivíduo. Hoje, o Mal ou Doença de Alzheimer é responsável por 50% a 80% dos casos de doenças cerebrais, sendo a principal causa de demência no mundo, a qual origina problemas que afetam a memória, o pensamento e o comportamento³.

A DA é uma doença neurodegenerativa, que está associada à diminuição ou perda da memória progressiva. No entanto, há outros sintomas comportamentais e cognitivos que incluem retraimento social, diminuição da capacidade de reconhecimento facial, aumento da agitação motora e probabilidade de vagar. A DA é caracterizada por duas alterações patológicas: (1) agregação da proteína amilóide- β ($A\beta$) formando depósitos de placas e (2) a hiperfosforilação da proteína tau, resultando na formação de emaranhados neurofibrilares, neurodegeneração, neuroinflamação, neurotoxicidade e dano oxidativo⁴.

Os critérios para diagnóstico da Demência da doença de Alzheimer preenchem os critérios para demência e têm adicionalmente características tais como: início insidioso (meses ou anos), história clara ou observação de piora cognitiva e déficits cognitivos iniciais mais proeminentes nas categorias: linguagem (lembranças de palavras), visual-espacial (cognição espacial, agnosia para objetos ou faces) e funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas)⁵.

A maioria das intervenções farmacológicas para a DA são eficazes apenas nos estágios iniciais da doença, não revertem a progressão da DA e são acompanhadas por efeitos colaterais. É importante ressaltar que não há tratamento curativo disponível para a DA. Portanto, é necessário explorar novos caminhos terapêuticos. O sistema endocanabinoide

aparece como alvo terapêutico promissor, pois tem a capacidade de modular uma variedade de aspectos da patologia da DA⁶.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A DA é classificada em três estágios clínicos progressivos: leve, moderado e grave. O estágio leve envolve perda de memória de curto prazo, alterações na personalidade, déficits sutis na aprendizagem e comunicação e desorientação visual e espacial, entretanto, tais mudanças ainda não afetam significativamente uma rotina de trabalho ou relacionamentos⁵. O estágio moderado é tipicamente o mais longo, o declínio da memória neste (por exemplo, declínio pronunciado da memória recente, escrita e leitura prejudicadas) começa a afetar as tarefas diárias e o controle emocional podendo tornar os pacientes mais agressivos e o estágio grave é caracterizado por uma interrupção global das habilidades cognitivas, os indivíduos perdem a capacidade de responder ao seu ambiente, a fala é gravemente prejudicada, há incapacidade de reconhecer pessoas familiares e perda de controle sobre o funcionamento do corpo. Eventualmente, os indivíduos ficam em um estado físico debilitado, onde são propensos a outras doenças (por exemplo, infecções)¹.

Na DA observa-se também a ocorrência frequente de sintomas neuropsiquiátricos (NPS), incluindo depressão, irritabilidade, agressão e agitação. Esses sintomas ocorrem em 98% dos pacientes, com agitação apresentando-se em 55% dessa população em algum ponto da doença. As características mais distintivas da agitação incluem inquietação excessiva, gritos e atividades motoras associadas à ansiedade, como torcer as mãos. Os sintomas comuns de agressão incluem gritos e insultos verbais, bater, morder outras pessoas e atirar objetos. Quase todos os familiares e cuidadores de pacientes com agitação e agressão relatam que esses sintomas afetam significativamente as relações interpessoais e a qualidade de vida⁷.

O acúmulo de beta amiloide em placas senis e a hiperfosforilação da proteína tau são aspectos centrais para a cascata neurodegenerativa característica da DA, o que exacerba o ambiente excitotóxico resultando em atrofia do cérebro. A atrofia começa em regiões cerebrais importantes para a memória (ou seja, hipocampo e amígdala), mas eventualmente progride para causar rupturas globais no cérebro⁸.

Por um longo período o uso da cannabis sativa com fins recreativos foi determinante para que a sociedade a rejeitasse e não enxergasse suas propriedades farmacológicas possivelmente eficientes na atenuação dos sintomas neuropsiquiátricos, o que contribuiu para o atraso na investigação das suas amplas formas de uso.

Nesse sentido, a partir do crescente número de diagnósticos de DA é vigente a importância da realização de estudos, com o intuito de estabelecer uma visão de futuro acerca

da cannabis e fornecer melhor qualidade de vida aos portadores de DA, prevenindo ou retardando sua progressão.

Tratamentos existentes para DA, como inibidores da acetilcolinesterase e do receptor antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA) proporcionam alívio de curto prazo para o declínio cognitivo e funcional, mas geralmente são ineficazes contra a progressão da doença. O uso de compostos que visam diferentes aspectos da patologia da DA simultaneamente (ou seja, abordagem multimodal de drogas) pode fornecer maiores benefícios terapêuticos para os pacientes em comparação com as intervenções mais tradicionais⁹. Ter como alvo o sistema endocanabinóide (ECS) pode ser uma dessas abordagens. O ECS surgiu recentemente como um possível alvo terapêutico para pacientes com DA, pois parece ser um sistema neuroprotetor que responde a insultos neurotóxicos, incluindo deposição de A β . Em particular, o canabidiol fitocanabinóide (CBD), um componente não psicoativo de cannabis sativa, promete potencial para o tratamento multimodal da DA devido às suas propriedades neuroprotetoras, antiinflamatórias e antioxidantes¹.

Estudos apontam que a eficácia da *cannabis* para o tratamento da doença de Alzheimer está relacionada a dois dos principais canabinóides encontrados na planta, o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC) que reduzem o acúmulo de placas beta-amiloides, ratificando assim a potencialidade da *cannabis* para o tratamento da doença. Os Canabinóides interagem com receptores específicos nas células do cérebro e do corpo. Diferente do Tetrahydrocannabinol (THC), o Canabidiol (CBD) é um fitocanabidiol livre do efeito psicoativo existente na folha da *Canabis Sativa*. O CBD tem a capacidade de controlar a função microglial e de neuroinflamação, favorecendo a taxa de sobrevivência das células por meio da combinação dos seus efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e neuroprotetores, os quais atuam contra a toxicidade causada pelo acúmulo dos peptídeos beta-amiloides³.

O sistema endocanabinóide é constituído pelos receptores canabinóides, que são receptores acoplados à proteína G, receptor canabinóide 1 (CB1) e receptor canabinóide 2 (CB2), pelos endocanabinóides (anandamida e 2-araquidonilglicerol), pelas enzimas envolvidas no seu metabolismo, e pelo respectivo transportador membranar (EMT). Este sistema é amplamente distribuído por todo o cérebro e também pela medula espinhal, desempenhando importantes funções na homeostase como; regulação do apetite, metabolismo, equilíbrio energético, termogênese, desenvolvimento neuronal, função imunológica, função cardiovascular, digestão, plasticidade sináptica e aprendizagem, dor, memória, movimento, ciclos de sono/vigília, regulação do stress e emoção⁶.

Intervenções não farmacológicas são consideradas terapia de primeira linha para o manejo de sintomas como agitação na DA. No entanto, quando não há resposta para agitação grave, recomenda-se o uso criterioso de intervenções farmacológicas que incluem psicotrópicos como antipsicóticos atípicos, que têm eficácia consistente, mas modesta para agitação, e estão associados a risco aumentado de eventos adversos cerebrovasculares e mortalidade. Os canabinóides como o tetrahydrocannabinol (THC) são agonistas dos receptores canabinóides 1 e 2 (CB1/2), e têm efeitos psicotrópicos que podem beneficiar pacientes sintomáticos na DA. O análogo oral sintético do THC nabilona, como agonista parcial em CB1/2, numa terapia multimodal, pode ter potencial terapêutico para o tratamento da agitação em pacientes com DA moderada a grave¹⁰.

No Brasil, em 2014 o Conselho Federal de Medicina publicou a resolução que aprova o uso compassivo do canabidiol (CBD) para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Antes da publicação desta resolução, o uso de cannabis para qualquer finalidade era considerado contravenção penal, inclusive seu uso medicinal. Apesar da aprovação ser destinada especificamente ao tratamento de epilepsias, o documento aponta diversas evidências experimentais que evidenciam o CBD como uma substância com amplo espectro de ações farmacológicas, um potencial interesse terapêutico em diversos quadros nosológicos, entre eles a DA (RESOLUÇÃO CFM Nº 2.113/2014)¹¹. Esta resolução abriu um precedente histórico, uma vez que até então era proibido o uso de derivados da Cannabis Sativa em tratamentos com seres humanos. Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA) autorizou a prescrição de óleo de cânhamo para o tratamento de pacientes que sofrem com a doença de Alzheimer. Sendo essa a primeira vez que o óleo de cânhamo, rico em canabidiol, foi utilizado para o tratamento da doença no país³.

Nesse contexto, diante da natureza multimodal do CBD e da necessidade premente de identificar farmacoterapias mais seguras e eficazes no controle dos sintomas da DA, esta revisão sistemática avaliará se o CBD mostra-se eficaz no tratamento de comportamentos relevantes para a DA. Será investigada a hipótese de que o tratamento crônico com CBD reverterá os déficits comportamentais e cognitivos de camundongos transgênicos com DA (modelo APPxPS1), assim como a eficácia e segurança da nabilona, um canabinóide oral sintético, para controle da agitação em pacientes com DA grave e moderada.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o uso de canabinóides na melhora dos sintomas durante o tratamento da demência.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este estudo é uma revisão sistemática e, portanto, caracteriza-se como uma pesquisa secundária visto que foram usados estudos prévios para realizar uma análise. Foram observados os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *guideline* de 2020.

4.2 Critérios de inclusão

Inicialmente foram avaliados títulos e resumos de artigos relacionados ao tema. Foram reunidos estudos de intervenção com canabinóides em português e em inglês, publicados entre 2010 e 2020, realizados com seres humanos ou animais, que analisaram o manejo da demência e potenciais benefícios nos sintomas da doença.

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos Artigos em duplicatas e artigos de caráter observacional. Todos os artigos que obtiveram menos que 70% do checklist CONSORT foram excluídos.

4.4 Procedimentos para seleção de artigos

Foram utilizadas como bases para busca de dados eletrônicos; PubMed, Medline, Scielo e Lilacs.

4.4.1- Descritores (ou termos de busca)

Os termos usados para a busca que configuram as palavras-chave serão: “Aged”, “elderly”, “Cannabinoids”, “Dementia”, “Cognition”, “Alzheimer Dementias”, “Alzheimer'sDisease”, “Therapeutic”, “neuroinflammation” , “oxidative stress”, “Social recognitionmemory”, “Objectrecognitionmemory”, “19-tetrahydrocannabino”, “transgenic

mouse model” com os operadores booleanos “AND” e “OR”, onde foram selecionados artigos entre os anos de 2010 e 2020.

4.4.2- Estratégia para seleção dos artigos

A busca de literatura foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) por meio da combinação de descritores. Para isso, foram utilizados dicionários de descritores em saúde adequados para cada plataforma de busca. O dicionário Medical Subject Headings (MeSH) foi usado para PubMed/MEDLINE e Scielo, e o dicionário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para BVS, utilizando a seguinte estratégia de busca literária: (cannabinoids) OR (cannabinoid)) AND (Alzheimer Dementias)) OR (Alzheimer's Disease)) AND (Therapy)) OR (Treatment)) AND (aged)) OR (elderly)) AND (cognition)) OR (Cognitive Functions)) AND (Inflammation)) OR (Neurodegeneration)) OR (neuroinflammation)) OR (oxidative stress)) AND (Social recognition memory)) OR (Object recognition memory)) AND (transgenic mouse model)

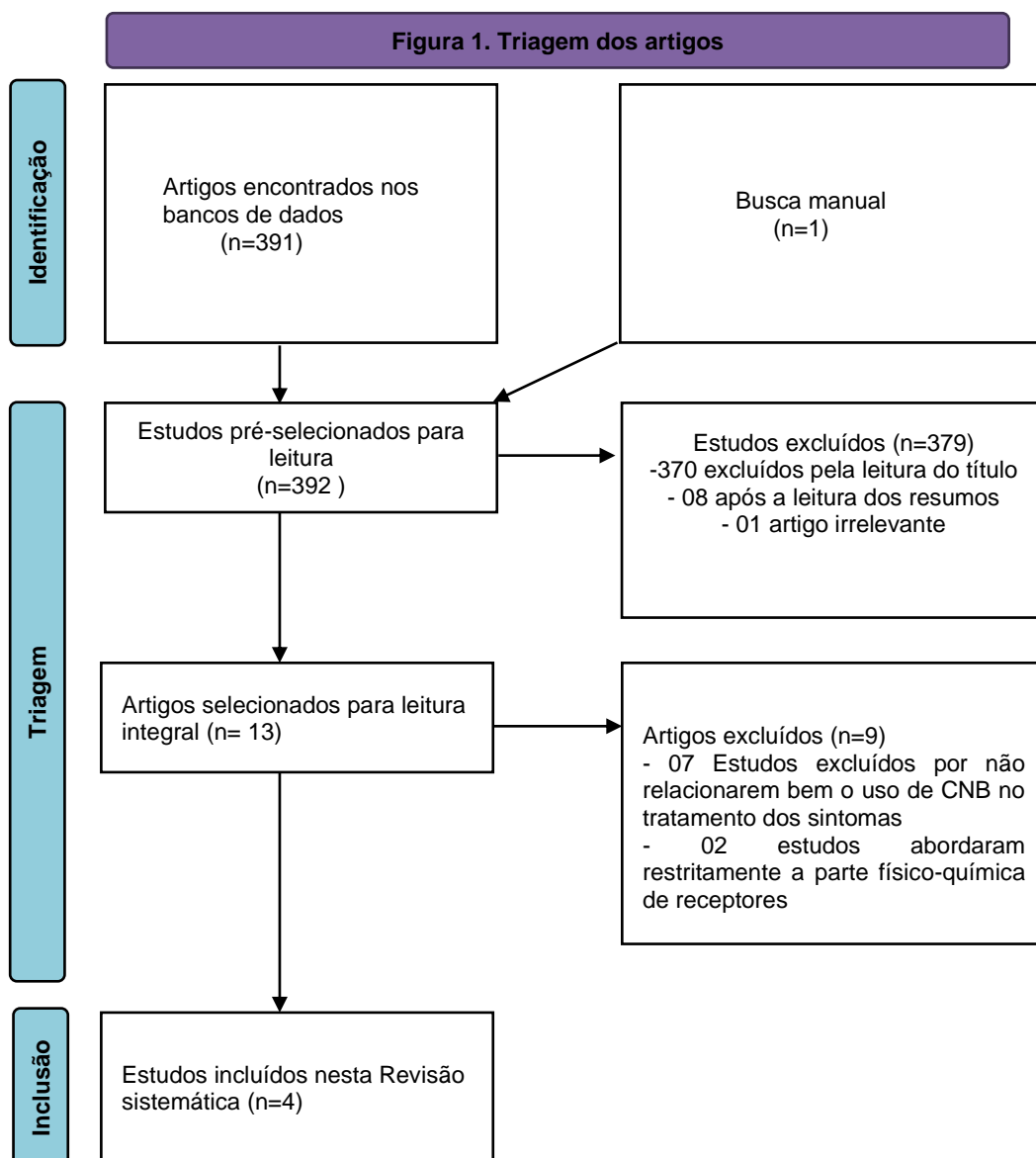
4.4.3- Protocolo utilizado para avaliação dos artigos

Foram utilizados o CONSORT para avaliação da qualidade dos estudos originais incluídos e o checklist PRISMA para revisão sistemática.

5. RESULTADOS

Conforme estratégia prévia a busca bibliográfica resultou em 392 artigos, sendo uma das referências obtidas de forma manual. Desses, 370 foram excluídos pela leitura do título por não terem o título correlacionado com o tema desta revisão, 08 foram excluídos após a leitura dos seus resumos pois não traziam a abordagem clara e objetiva do tema, e 01 foi considerado irrelevante, visto que abordava o tema superficialmente. Restaram 13 para leitura integral, 07 não relacionavam bem o uso dos canabinóides no tratamento dos sintomas cognitivos e 02 estudos abordaram restritamente a parte físico-química de receptores. Totalizando então, 04 estudos que preencheram os critérios de inclusão propostos (Figura 1).

Figura 1. Fluxo de Triagem dos Artigos



Os artigos selecionados para essa revisão foram ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo 03 realizados na Austrália e 01 no Canadá. O tempo de intervenção dos estudos variou entre 03 semanas a 08 meses.

Quanto às amostras dos estudos, os 03 ensaios australianos usaram modelos de camundongos transgênicos para DA: APP^{swe}/PS1 Δ E9 (APPxPS1), esta dupla APP^{swe}/PS1 Δ E9 (APPxPS1) é um modelo de camundongo que exibe patologia amilóide acelerada devido à co-expressão de genes mutantes APP (proteína precursora de amilóide) e PS1 (presenilina 1). Com estes ratos foram realizados tratamentos crônicos com 20 mg/kg de CBD por duas vias; um dos estudos priorizou a preparação de pellets de gel para o regime de administração oral por 8 meses, os outros dois ensaios adaptaram o tratamento através de injeções intraperitoneais diárias por 3 semanas nos roedores transgênicos. Em seguida os camundongos foram submetidos a testes cognitivos, incluindo o teste de preferência social (SPT), a tarefa de reconhecimento de novo objeto (NORT) e o paradigma de condicionamento do medo (FC).

O quarto estudo fora realizado no Canadá e avaliou a eficácia e segurança da nabilona, um canabinóide oral sintético, em comparação com placebo, durante 14 semanas, no controle da agitação em pacientes com DA grave e moderada, também foram avaliados outros sintomas neuropsiquiátricos gerais, como cognição, estado nutricional e dor. Os participantes deste estudo foram recrutados no centro de cuidados de longa duração do Sunnybrook Health Sciences Center e em clínicas de psiquiatria geriátrica ambulatorial em toda grande área de Toronto. Ao todo, 39 pacientes foram inscritos neste estudo. A Tabela 1 resume as principais características amostrais dos ECR selecionados.

Tabela 1. Características das amostras populacionais e tempo em cada estudo.

Autores	Amostras estudada	Idade das amostras	Desenho do estudo	Tempo de estudo (semanas)
Watt et al., 2020.	Camundongos transgênicos (APPxPS1)	12 semanas de idade	ECR placebo controlado aberto	24
Cheng, Low, et al., 2014	Camundongos transgênicos (APPxPS1)	~10 semanas de idade	ECR placebo controlado aberto	32
Cheng, Spiro, et al., 2014	Camundongos transgênicos (APPxPS1)	~10 semanas de idade	ECR placebo controlado aberto	35
Herrmann et al., 2019.	Indivíduos	> ou = 55 anos	ECR duplo cego e placebo controlado.	14

Nos ensaios clínicos com camundongos eles foram submetidos a uma bateria de testes comportamentais para detectar déficits comportamentais e cognitivos com um intervalo entre testes de pelo menos 48 h para minimizar o efeito de testes repetidos. Os testes foram realizados nas primeiras 5 horas da fase de luz para minimizar os efeitos do ciclo circadiano e todos os equipamentos foram limpos com etanol 70% entre os testes. Foram realizados; teste de preferência social (SPT), tarefa de reconhecimento de novo objeto (NORT) e o paradigma de condicionamento do medo (FC).

Herrmann et al avaliaram os indivíduos ao longo das 14 semanas de estudo. Foram administrados questionários específicos por uma equipe treinada do estudo para a família (pacientes ambulatoriais) ou enfermeiros primários/associados (pacientes internados) em cada visita do estudo. Os questionários avaliavam agitação (Cohen-Mansfield Agitation Inventory-CMAI), cognição (Mini-Exame do Estado Mental- sMMSE), estado nutricional (Mini-Nutritional Assessment Short-Form-MNA-SF) e dor (Pain Assessment in Alzheimer's disease PAIN-AD). O quadro 1 sumariza os testes realizados para avaliação do desfecho.

Quadro 1. Instrumentos usados para avaliação do desfecho

Autores	SPT	NORT	FC	CMAI	sMMSE	MNA-SF e PAIN-AD
Watt et al., 2020.	X	X	X			
Cheng, Low, et al., 2014	X	X	X			
Cheng, Spiro, et al., 2014	X		X			
Herrmann et al, 2019				X	X	X

Legenda: Social preference Test (SPT); Novel object recognition task(NORT); Fear conditioning(FC); Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI); Mini-Mental State Examination (sMMSE); Mini-Nutritional; Assessment Short-Form (MNA-SF); Pain Assessment in Alzheimer's disease (PAIN-AD).

Watt et al realizaram o SPT (avaliação de sociabilidade e memória de reconhecimento social) usando um rato desconhecido alocado dentro das câmaras dos camundongos, todos os camundongos demonstraram preferência pela câmara do rato desconhecido sobre a câmara vazia, independentemente do genótipo ou tratamento com CBD. No julgamento de reconhecimento social, uma única amostra demonstrou que todos os grupos, exceto um grupo de camundongos transgênicos tratados com veículo, tiveram preferência pela nova câmara de camundongo em detrimento de camundongos familiares, indicando memória de reconhecimento social prejudicada, o que foi restaurada em um camundongo CBD. No NORT (teste de reconhecimento de novos objetos) camundongos transgênicos de ambos os grupos de tratamento, veículo e CBD, não mostraram preferência por objetos novos enquanto os selvagens dos grupos veículo e CBD desenvolveram tal preferência. Quanto ao FC (teste de condicionamento do medo) um estímulo prévio neutro foi comparado a um estímulo condicionado, como choque nos pés, mas não foram encontrados efeitos de genótipo ou tratamento.

Para Cheng, Low, et al. o SPT mostrou que todos os camundongos, exceto os transgênicos tratados com veículo, passaram significativamente mais tempo em uma câmara com um oponente desconhecido do que em uma câmara vazia. No NORT houve evidências

de que o tratamento com CBD restaurou o reconhecimento de objetos em camundongos transgênicos APPxPS1. No teste FC todos os camundongos responderam aos choques elétricos nas patas administrados durante a fase de condicionamento conforme determinado, além disso, todos os camundongos responderam com um aumento no congelamento inicial pós estímulo condicionado independentemente do 'genótipo' ou 'tratamento'

Cheng, Spiro, et al., revelaram no SPT que apenas camundongos transgênicos com DA tratados com veículo não desenvolveram uma preferência pelo novo camundongo, e que o CBD aumentou o tempo que camundongos transgênicos com DA passaram com o novo camundongo. No teste FC todos os camundongos responderam aos choques elétricos nas patas durante o condicionamento e exibiram memória de contexto intacta, independentemente do tratamento.

Para Herrmann et al., o CMAI caracterizou o desfecho primário de eficácia na agitação dos pacientes, com uma escala de 29 itens que media 4 domínios de agitação: agressão física (Questões 1 a 11), não agressão física (Questões 12 a 21), agressão verbal (Questões 22 a 24), e não agressão verbal (Questões 25 a 29). Cada item tinha uma escala de frequência de 1 (nunca) a 7 (várias vezes por hora). Escores mais altos indicam maior gravidade da agitação. No presente estudo a diferença de tratamento estimada favoreceu a nabilona em relação ao placebo. A cognição foi avaliada por meio do sMMSE. De 30, pontuações mais baixas indicam maior comprometimento. Houve também uma diferença significativa na cognição que favoreceu a nabilona. O estado nutricional foi avaliado com MNA-SF, IMC e peso (kg), classificando os pacientes como desnutridos, em risco de desnutrição ou estado nutricional normal com base em 6 questões que levavam em consideração alterações recentes no apetite, perda de peso, mobilidade, estresse psicológico/doença aguda, problemas neuropsicológicos atuais e IMC. Houve diferenças significativas na fase de tratamento no MNA-SF, favorecendo a nabilona. No entanto, não houve diferenças no peso. A dor foi avaliada com PAIN-AD que avaliou respiração, vocalizações, expressão facial, linguagem corporal e consolabilidade. Não houve diferenças de tratamento na escala PAIN-AD. O quadro 2 demonstra o desfecho relacionado ao uso de CBD e nabilona nos estudos relacionados.

Quadro 2. Desfechos relacionados ao uso de CBD e nabilona nos estudos relacionados.

Autores	Reversão do déficit de reconhecimento social.	Reversão do déficit de reconhecimento de objetos.	Ausência de déficit de memória associada ao medo.	Redução na agitação.	Melhora cognitiva	Benefícios no estado nutricional
Watt et al., 2020.	X		X			
Cheng, Low, et al., 2014	X	X	X			
Cheng, Spiro, et al., 2014	X		X			
Herrmann et al, 2019				X	X	X

6. DISCUSSÃO

Os estudos da presente RS evidenciaram que o CBD diminui os sintomas associados à DA; como déficit de reconhecimento social, memória associada ao medo, e déficit de reconhecimento de objetos em camundongos quando comparados a placebo. Já no estudo realizado em humanos com o uso de um canabidiol sintético, a nabilona, houve redução na agitação, melhora cognitiva e benefícios no estado nutricional quando comparado ao placebo.

Os mecanismos moleculares pelos quais o CBD exerce seus vários efeitos em humanos ainda estão em debate, com evidências sugerindo que suas ações não se limitam aos receptores do ECS. Vários estudos fornecem evidências de que o CBD possui propriedades como, neuroproteção, efeitos antiinflamatórios e antioxidantes, e pode modular a função do sistema imunológico, no entanto ainda deve ser avaliado quão bem os humanos toleram o CBD e quais efeitos colaterais potenciais podem ser esperados².

Muito estuda-se sobre o mecanismo da DA e demais demências, contudo, mesmo com o aumento em nossa compreensão sobre tais mecanismo, os atuais tratamentos de DA aprovados fornecem apenas benefícios terapêuticos limitados. Existem quatro medicamentos aprovados disponíveis, três são inibidores da acetilcolinesterase (rivastagmina, donepezil e galantamina) e um é um antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (memantina). Esses tratamentos têm inúmeros efeitos colaterais e apenas proporcionam alívio sintomático aos pacientes em estágios iniciais da doença, sem alterar sua progressão. Os inibidores da acetilcolinesterase podem causar náuseas, vômitos, diarreia e perda de peso, enquanto a memantina é conhecida por causar alucinações, tonturas e fadiga¹².

Mais recentemente, descobriu-se que os canabinóides possuem propriedades que podem reduzir a patologia relacionada ao acúmulo de A β e tau. Prejuízos no reconhecimento de objetos têm sido associados à desregulação do sistema glutamatérgico, bem como disfunção hipocampal e parahipocampal, o CBD interage com o sistema glutamatérgico aumenta os efeitos de um receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), melhorando, assim, a memória de reconhecimento através da via glutamatérgica. O canabidiol fitocanabinóide (CBD) é de particular interesse, pois não possui as propriedades psicoativas e prejudicadoras da cognição de outros canabinóides, assim, as estratégias de intervenção relacionadas aos canabinóides podem ter propriedades terapêuticas na DA¹³.

O CBD é o principal fitocanabinóide não tóxico (não de altaprodução) da *C. sativa* e possui propriedades antioxidantes, antiapoptóticas, neuroprotetoras, imunossupressoras e antiinflamatórias. Além disso, o CBD pode reduzir patologias amilóides e tau e, ao contrário de outros canabinóides, não prejudica a cognição. Essas propriedades sugerem que o CBD pode ser adequado para o tratamento de doenças neurodegenerativas como as demências. Estudos *in vitro* mostraram que o CBD inibe de forma dose dependente a hiperfosforilação da tau e pode aumentar a sobrevivência celular, ao reduzir A β peroxidação lipídica induzida e a produção de espécies reativas de oxigênio, atenuar o óxido nítrico e neutralizar a expressão de APP (proteína precursora de amilóide) em células de neuroblastoma humano, aumentando assim a sobrevivência celular¹⁴.

Não há dúvida de que na DA ocorre uma inflamação pronunciada na qual estão envolvidos astrócitos, células microgliais e compostos de beta amilóide, o que é central para a patologia da DA e é, pelo menos em parte, responsável por ela. No entanto, a resposta inflamatória é responsável por efeitos prejudiciais e benéficos na patologia. Uma vez ativada, a micróglia libera moléculas tóxicas, como NO e citocinas pró-inflamatórias, como atores iniciais que podem induzir a neurodegeneração. Ao mesmo tempo, essas células liberam fatores tróficos e depois migram para áreas cerebrais afetadas e fagocitam neurônios mortos e depósitos de beta amilóide, contribuindo assim para a neuroproteção. É importante ressaltar que os canabinóides parecem regular diferencialmente esses eventos celulares separados da microglia ativada em uma direção positiva, promovendo a migração de células microgliais com sua função benéfica de fagocitar agregados de beta amilóide e neutralizar o aumento desta proteína mediado na citocina pró-inflamatória TNF-alfa e a consequente neurodegeneração¹³.

Com relação aos déficits de agitação e cognição observados em pacientes avaliados no estudo desta RS, verificou-se que a A β não apenas induz a neurodegeneração, mas também exerce efeitos à jusante, incluindo a grave interrupção de vários sistemas de neurotransmissores. Por exemplo, os neurônios colinérgicos são perdidos em áreas cerebrais relevantes para o processamento da memória (ou seja, amígdala, hipocampo e córtex frontal) e essa deterioração é acompanhada por uma diminuição da acetilcolina, que desempenha um papel crucial no desenvolvimento e atividade cortical e na modulação da cognição, aprendizagem e memória. Nota-se, no entanto, que o THC (que tem como derivado a nabilona, avaliado nesta RS) foi eficaz em inibir completamente a enzima acetilcolinesterase e

seu efeito agregador sobre A β in vitro, e o faz de forma mais eficiente do que as intervenções para AD atualmente aprovadas¹⁴.

As deficiências no reconhecimento de objetos se correlacionam com o estágio sintomático da doença, em que os pacientes com DA geralmente têm dificuldades em reconhecer rostos e objetos. Ressalta-se que o tratamento crônico com 5 mg/kg de CBD foi capaz de resgatar esse déficit de reconhecimento de objetos, fato que expande a descoberta de estudos anteriores que relataram a eficácia terapêutica de 20 mg/kg de CBD para restaurar a memória de reconhecimento de objetos em camundongos de 5 a 6 meses e tem um efeito semelhante ao observado em outros estudos, em que um extrato botânico contendo uma combinação de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e CBD restaurou a memória de reconhecimento de objetos em um paradigma NORT em camundongos machos APPxPS1 de 6 e 12 meses, respectivamente².

Uma combinação de CBD e THC pode evitar os efeitos prejudiciais causados pela ativação dos receptores CB1 induzida pelo THC (por exemplo, psicoatividade) e, na verdade, fornecer maiores benefícios terapêuticos do que qualquer fitocanabinóide sozinho. A interação CBD e THC mostrou diminuir a gliose, aumentou a proporção de glutathione reduzida/oxidada e reduziu os níveis de espécies reativas de oxigênio, apresentando assim propriedades neuroprotetoras e antioxidantes⁸.

O conteúdo de ferro no cérebro parece estar correlacionado com o pior desempenho cognitivo de pacientes com DA. Ademais, deficiências de memória induzidas pelo ferro estão associadas ao aumento dos marcadores de estresse oxidativo no cérebro. Assim sendo, déficits cognitivos induzidos por ferro podem estar ligados a danos oxidativos e as propriedades antioxidantes do CBD também podem ser benéficas nesse contexto, visto que o tratamento agudo com altas doses de CBD, bem como o tratamento subcrônico com CBD, recuperaram o desempenho da memória de reconhecimento de objetos -NORT- de camundongos previamente tratados com ferro².

Limitações

Com esta RS foi possível comprovar que faltam estudos de segurança á longo prazo até o momento e principalmente pesquisas que sejam realizadas exclusivamente com indivíduos usando CBD por longo tempo. Posto isso, nos raros estudos realizados em humanos, as interações medicamentosas do CBD com outras substâncias também não foram avaliadas em detalhes.

Por tratar-se de um tema novo ainda é bem limitado o número de autores que desenvolvem pesquisas, o que torna a visão e escrita dos artigos bem semelhantes. Apesar de tratar-se de uma RS não foi possível avaliar a literatura cinzenta, logo, não houve acesso às teses de mestrado e doutorado que poderiam tratar do tema, e por isso tal revisão pode ter sofrido viés de publicação.

7. CONCLUSÃO

A análise dos artigos desta RS sugere que o uso de canabinóides no tratamento das demências como a DA mostra-se eficiente no sentido de melhorar sintomas da doença, prevenir o desenvolvimento de déficits e reverter danos cognitivos já instalados, graças aos seus efeitos neuroprotetores, antioxidantes e anti-inflamatórios.

Dado o fardo iminente da DA, os regimes farmacológicos que poderiam retardar ou mesmo prevenir o aparecimento da DA trariam enormes benefícios à saúde pública. Nesse contexto, mais estudos relacionados ao tema auxiliariam na definição dos regimes de doses terapêuticas potencialmente eficazes em pacientes com DA e o tratamento com doses mais baixas de canabinóides reduziria não apenas os custos da terapia para os pacientes, mas também os potenciais efeitos colaterais dos tratamentos vigentes.

8. REFERÊNCIAS

1. KARL, T., CHENG, D., GARNER, B., & ARNOLD, J. C. (2012). The therapeutic potential of the endocannabinoid system for Alzheimer's disease. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, *16*(4), 407–420. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.671812>
2. KARL, T.; GARNER, B.; CHENG, D. The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer's disease. **Behavioural Pharmacology** Lippincott Williams and Wilkins, 2017.
3. SILVA, R. C., OLIVEIRA, E. H. A., MARTINS, P. K. DA S., & SORGATO, J. P. A. (2019). Uso do canabidiol no tratamento e prevenção do mal de alzheimer : prospecção científica e tecnológica □ Ramon Cardeal Silva - ramoncardeal.alial@gmail.com Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a inovação –. *International Symposium on Technological Innovation*, *10*(25/09/2019), 912–921. <https://doi.org/10.7198/S2318-3403201900010937>
4. CHENG, D.; SPIRO, A. S.; *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**, v. 42, n. 4, p. 1383–1396, 2014.
5. FROTA, N., NITRINI, R., DAMASCENO, B., FORLENZA, O., TOSTA, E., SILVA, A., JUNIOR, E., & MAGALDI, R. (2011). **Critérios De Diagnostico.***Dement Neuropsychol*, *5*(June), 5–10.
6. FONSECA, B., COSTA, M., ALMADA, M., SOARES, A., CORREIA-DA-SILVA, G., & TEIXEIRA, N. (2013). O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, *2*(2), 97–104.
7. LIU, C. S., CHAU, S. A., RUTHIRAKUHAN, M., LANCTÔT, K. L., & HERRMANN, N. (2015). Cannabinoids for the treatment of agitation and aggression in Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, *29*(8), 615–623. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0270-y>
8. WATT, G.; KARL, T. **In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for alzheimer's disease.** **Frontiers in Pharmacology** Frontiers Research Foundation, 3 fev. 2017

9. CHENG, D.; LOW, J. K.; *et al.* Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APP^{swe}/PS1 Δ E9 mice. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 15, p. 3009–3017, 2014.
10. HERRMANN, N. *et al.* Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer’s Disease. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 11, p. 1161–1173, 2019.
11. Conselho Federal de Medicina. (2016). Resolução CFM nº 2.144/2016. *Diario Oficial Da União (Seção I)*, 2014(D), 138. <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2016/2144>
12. WATT, G. *et al.* Chronic Treatment with 50 mg/kg Cannabidiol Improves Cognition and Moderately Reduces A β 40 Levels in 12-Month-Old Male A β PP^{swe}/PS1 Δ E9 Transgenic Mice. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 74, n. 3, p. 937–950, 2020.
13. 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, jun. 2011.
14. COLES, M. *et al.* Medium-Dose Chronic Cannabidiol Treatment Reverses Object Recognition Memory Deficits of APP Swe /PS1 Δ E9 Transgenic Female Mice. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 4 dez. 2020