

II SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Neurodegenerativas



FITOCANABINÓIDES NA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO DE LITERATURA

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Agatha Carina Leite Galvan¹
Israel Eller da Cunha²
Amanda Gollo Bertollo³
Zuleide Maria Ignácio⁴

RESUMO:

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pela perda progressiva da memória. É um transtorno neurodegenerativo multifatorial relacionado com neuroinflamação e estresse oxidativo e sem uma etiologia bem conhecida. Estudos indicam o envolvimento de fatores genéticos e ambientais. A fisiopatologia da doença não está totalmente elucidada, porém a hipótese aceita atualmente está relacionada com o acúmulo de peptídeo beta-amilóide (A β) e proteína TAU no hipocampo e córtex pré frontal. O acúmulo dessas moléculas resulta no surgimento de emaranhados neurofibrilares, causando a neurodegeneração. Os fitocanabinóides são substâncias presentes na planta *Cannabis*, que podem regular a plasticidade neuronal e, conseqüentemente, contribuir para o controle da sintomatologia da DA. A ação dos

¹Autor. Agatha Carina Leite Galvan, aluno [Enfermagem]. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2397730882610758> - E-mail: rudimargalvan31@gmail.com

²Coautor. Israel Cordeiro Eller da Cunha, aluno [Enfermagem]. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1790768414369603> - E-mail: israeleller97@gmail.com

³Coautor. Amanda Gollo Bertollo, aluno [Enfermagem]. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4584759826189110> - E-mail: amandagollo@gmail.com

⁴Coautor. Zuleide Maria Ignácio, servidor docente. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3383993231389819> - E-mail: zuleideignacio@gmail.com

II SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Neurodegenerativas



fitocanabinóides ocorre através de receptores do sistema endocanabinoide, além de outras vias de neurotransmissores do Sistema Nervoso Central (SNC) e Periférico (SNP). Entre os compostos presentes na planta, os mais estudados para fins terapêuticos são o Δ -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O CBD regula os receptores endocanabinóides, serotoninérgicos e glutamatérgicos, apresentando efeito neuroprotetor, principalmente ao regular neurotransmissores dessas vias, combater a neuroinflamação e a neurodegeneração. O THC é o principal composto psicoativo (11-hidroxi-THC) da planta e tem efeito neuroprotetor, porém pode ser danoso em caso de uso excessivo. **Objetivos:** Relacionar a ação de fitocanabinóides na Doença de Alzheimer. **Método:** Revisão de literatura nas bases de dados scielo, pubmed e google acadêmico, de publicações a partir de 2007. **Resultados:** Os canabinóides exógenos funcionam como agonistas inversos dos receptores endocanabinóides acoplados à proteína G, tipo 1 (CB1R) e tipo 2 (CB2R), no SNC e SNP, estimulando a inibição da expressão gênica da proteína glial fibrilar ácida (GFAP), responsável por promover a produção da proteína A β 42, que também gera redução da reatividade glial, da neurodegeneração e promoção da neurogênese. O receptor CB2R está mais expresso em tecidos periféricos e estimula o sistema imunológico, atuando nas atividades neuroinflamatórias. O CB1R atua no SNC, na modulação da excitabilidade neuronal (regulação de canais dependentes de voltagem), e apresenta concentrações elevadas na DA. A ligação do CBD com receptores se dá por agonismo inverso ao CB1R e CB2R e por antagonismo de agonistas endocanabinoides, à canabinóides sintéticos e ao próprio THC. Quando ligado ao receptor CB2R, o fitocanabinóide diminui a capacidade inflamatória, ao impedir a migração de células imunes. O CB1R, ao ser antagonizado pelo CBD, não oferece propriedades psicoativas ao organismo, pois ativa receptores dopaminérgicos (D2) antipsicóticos. O CBD pode modular a liberação de glutamato e aumentar a funcionalidade do receptor 5-HT_{1A} humano, através do antagonismo dos neurotransmissores endocanabinoides. Isso causa o aumento da concentração extracelular dos endocanabinoides que inibem a liberação de glutamato, promovendo a neuromodulação de serotonina. O aumento de serotonina também se dá por agonismo do neurotransmissor ao receptor. O CBD pode reduzir a expressão da enzima óxido nítrico-sintase induzida (iNOS) e

II SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Neurodegenerativas



de interleucina-1 β (IL-1 β), além da liberação de NO, promovendo a redução da gliose reativa e inibição da neurotrofina derivada da astrogliã (S100B). Isso reduz A β (pela inibição da proteína precursora amiloide (APP) para clivar A β) e inibe a hiperfosforilação da TAU (através da interrupção da via Wnt/ β -catenina), além de reduzir citocinas pró-inflamatórias e inibir a expressão de Fator Nuclear Kappa B (NF- κ B). Portanto, a redução da neuroinflamação aparenta ser promovida pelo canabinóide, o que ajuda a garantir a neuroproteção em combate à progressão dos danos neurológicos evidenciados na DA. Comparações entre a eficiência de compostos de CBD, THC, e combinações CBD-THC foram realizadas *in vivo* para o tratamento da DA. Os resultados mostraram que todos os três compostos foram efetivos na redução do déficit de memória, mas apenas a combinação de CBD-THC foi capaz de prevenir déficit de aprendizagem. Ainda, a redução da reatividade glial e a formação de agentes pró-inflamatórios no SNC foi mais pronunciada na combinação de CBD-THC do que de cada fitocanabinoide individual. Estes resultados mostram que os efeitos terapêuticos dos fitocanabinoides juntos podem aumentar, ao passo que o CBD e THC aparentam ou ter um efeito sinérgico entre si, ou uma outra interação entre eles. Como também, a capacidade do CBD em reduzir a ativação de receptores CB1, sucedida pelo THC, pode eliminar o efeito psicoativo. Embora as combinações tenham tido efeitos protetores na progressão do déficit cognitivo, o THC sozinho apresentou efeitos prejudiciais na função cognitiva, que sugere outro efeito protetor relevante do CBD ao antagonizar efeitos danosos do THC. **Conclusões:** Por apresentar função de neuroproteção, redução da neuroinflamação, remoção de A β , inibição de enzimas que causam a hiperfosforilação da proteína Tau, os canabinóides são potenciais terapêuticos no controle da DA, podendo minimizar os sintomas e retardar o agravo da doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Canabinóides; Neuroproteção.