
Alzheimer's Disease: Therapeutic Potential of Phytocannabinoids

Doença de Alzheimer: Potencial Terapêutico dos Fitocanabinoide

Received: 08-07-2024 | Accepted: 10-08-2024 | Published: 14-08-2024

Terezinha Carla Carvalho da Silva

<https://orcid.org/0000-0002-3445-2545>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: terezhacarvalhoufrpe@gmail.com

Anderson Ramos da Silva

<https://orcid.org/0009-0007-8013-9246>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: andersonramosufrpe@gmail.com

Caroline Helena da Silva Campagnone

<https://orcid.org/0009-0007-9898-8537>

Centro Universitário Monte Serrat, Brasil

E-mail: carolinecampagnone@gmail.com

Antônio José Alves

<https://orcid.org/0000-0002-2668-6931>

Universidade Federal de Pernambuco

E-mail: antonioalvesleac@gmail.com

Valdemiro Amaro da Silva Júnior

<https://orcid.org/0000-0002-1894-7337>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: valdemiroamaro@gmail.com

ABSTRACT

Alzheimer's Disease is a progressive neurodegenerative condition that results in cognitive decline and behavioral changes. This article aims to analyze the therapeutic potential of phytocannabinoids in Alzheimer's Disease. We conducted a systematic search of articles published from 2014 to May 2024 in the MEDLINE (PubMed), LILACS, and SCOPUS databases, using terms related to Alzheimer's Disease, neuroinflammation, endocannabinoid system, phytocannabinoids, cannabis, cannabinoid, cannabidiol, and delta-9-tetrahydrocannabinol. The results of this systematic review provide a comprehensive overview of the interaction between neurodegeneration and the endocannabinoid system, highlighting the potential of phytocannabinoids as therapeutic interventions for Alzheimer's Disease.

Keywords: Alzheimer's Disease; Dementia; Endocannabinoids; Phytocannabinoids.

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva que resulta em declínio cognitivo e alterações comportamentais. Este artigo tem como objetivo analisar o potencial terapêutico dos fitocanabinoides na Doença de Alzheimer. Realizamos uma busca sistemática de artigos publicados a partir de 2014 até maio de 2024 nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), LILACS e SCORPUS, utilizando termos relacionados à Doença de Alzheimer, neuroinflamação, sistema endocanabinóide, fitocanabinoides, cannabis, canabinoide, cannabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol. Os resultados desta revisão sistemática fornecem uma visão abrangente sobre a interação entre neurodegeneração e o sistema endocanabinóide, destacando o potencial dos fitocanabinoides como intervenções terapêuticas para a Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Demência; Endocanabinóide; Fitocanabinóides.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) recebeu esse nome a partir de 1906, quando o psiquiatra e neuropatologista Dr. Alois Alzheimer, encontrou alterações neuropatológicas no cérebro de uma paciente do manicômio de Frankfurt que, em vida, sofria de distúrbios psíquicos-comportamentais (STELZMANN et al., 1995). As lesões encontradas foram inicialmente descritas como depósitos extracelulares de proteína beta-amiloide, emaranhados fibrilares e neurônios em processo de necrose, frequentemente apresentando uma coloração avermelhada (ENGELHARDT & GRINBERG, 2015).

A DA é identificada pelo aparecimento de vários sintomas que incapacitam gradualmente o indivíduo a realizar tarefas simples do dia a dia. Nos estágios iniciais, sua manifestação é marcada por sintomas sutis de lapsos de memória, ao passo que as lembranças mais antigas permanecem intactas (GAUTHIER et al., 2021). De acordo com a progressão das alterações neurodegenerativas inflamatórias da DA, as funções neurológicas começam a declinar, e o paciente enfrenta desafios como dificuldade para deglutir, diminuição da fluência verbal, retardamento cognitivo e motor, perda de memória espacial, além de em alguns casos, desenvolver, distúrbios psiquiátricos como ansiedade e depressão (ZENARO et al., 2017).

As lesões do sistema nervoso central (SNC) de pacientes com DA incluem a presença de placas amiloides, aglomerado de neuro filamentos, degeneração granulovacuolar, emaranhados neurofibrilares, perda neuronal, do neurópilo e sináptica, além de uma diminuição na densidade de neurônios. Essas lesões são encontradas em indivíduos que, em vida, apresentavam sintomas clínicos de déficits cognitivos, comportamentais e neuropsiquiátricos (RIBEIRO et al., 2021; TREJO-LOPEZ et al., 2022).

A variabilidade na progressão dos processos neuropatológicos e nos sintomas clínicos da DA destaca a importância dos biomarcadores peptídeo A β de 42 aminoácidos (A β 1-42) e a proteína tau (T-tau e P-tau), na identificação precoce da doença. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) apresentando grande concentração de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18 e TNF α , e citocinas anti-inflamatórias, como antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1RA), IL-10 e uma diminuição nos níveis de A β 1-42 e um aumento nos níveis de Tau Total (T-tau) e Tau Fosforilada (P-tau) indica a presença da DA, tanto em indivíduos sem sintomas quanto naqueles com demência estabelecida (DIONISIO-SANTOS et al., 2019; BILLMAN et al., 2020; SCHILLING et al., 2022; BIEGER et al., 2023).

Exames de imagem, como tomografia e ressonância magnética, visualizam depósitos de A β -42, atrofia hipocampal e redução do metabolismo cerebral, incluindo a tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose (FDG-PET). Essas técnicas permitem um diagnóstico precoce e monitoramento da progressão da doença (FUMAGALLI et al., 2020; BIEGER et al., 2023).

As investigações sobre a demência de Alzheimer priorizam a determinação de substâncias envolvidas na fisiopatologia de processos como amiloidogênese, inflamação e estresse oxidativo, em busca de tratamentos que possam conter a degeneração do SNC (TETER et al., 2019). Essa busca encontra resposta na utilização dos fitocanabinoides para atuarem em receptores do sistema endocanabinoide (SECB), pois as ações desse sistema são essenciais para modulação de processos neurofisiológicos que são comprometidos na DA como cognição, memória, nocicepção, digestão, termogênese, motilidade e emoções (MUENCHHOFF et al., 2015; AIZPURUA-OLAIZOLA et al., 2017; TIWARI et al., 2019; STITH, 2020).

O objetivo desta revisão sistemática é investigar os estudos dos últimos dez anos que exploram a influência do sistema endocanabinoide e dos fitocanabinoides na DA. Esta análise busca fornecer uma visão abrangente do progresso científico, destacando novas perspectivas e oportunidades para melhorar a compreensão e o tratamento da Doença de Alzheimer com o uso de fitocanabinoides.

METODOLOGIA

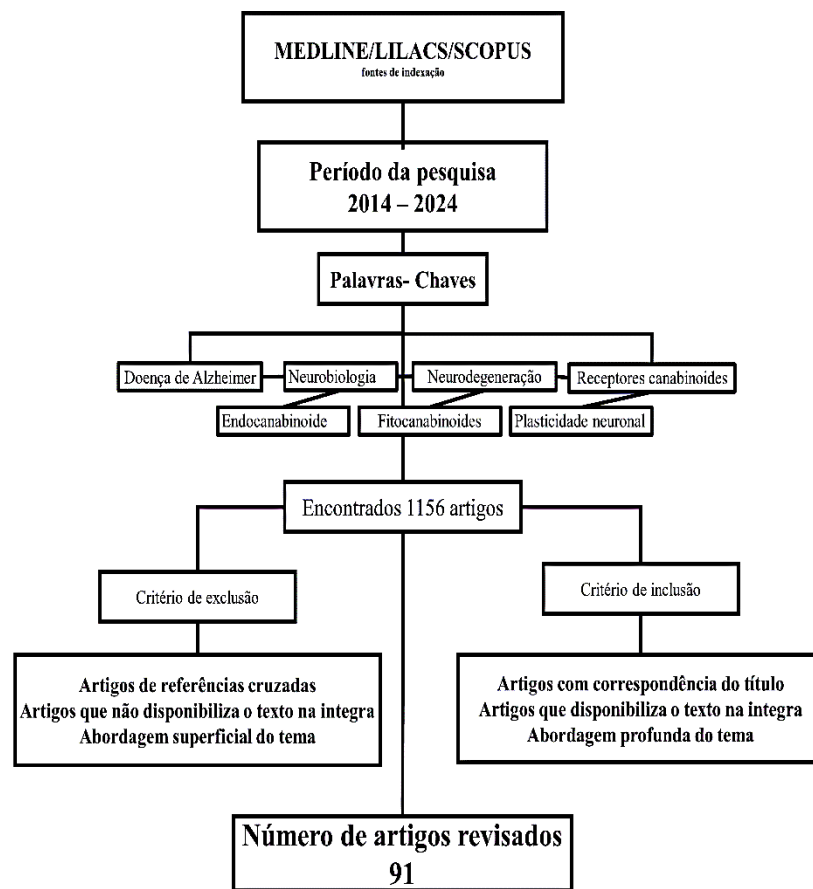
A metodologia adotada neste estudo envolveu uma abordagem sistemática para a busca de artigos específicos em bases de dados eletrônicas. Foram utilizadas as seguintes fontes de indexação: MEDLINE (Pubmed), Informação Científica e Técnica em Saúde da América Latina e Caribe (LILACS) e SCOPUS.

A pesquisa concentrou-se em estudos publicados entre 2014 e 2024 pesquisando temas relacionados à DA e SECB, canabinoides e fitocanabinoides. A busca na base de dados MEDLINE foi realizada em duas etapas distintas. Foram definidos critérios de inclusão para abranger artigos que investigassem a relação entre o sistema endocanabinoide e a DA, bem como temas referentes à terapêutica com canabinoides no tratamento da doença.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa literária foram: neurodegeneração, fitocanabinoides, canabinoide, endocanabinoide, neurobiologia, receptores canabinoides, plasticidade neuronal e DA, encontrando um total de 1156 artigos.

A seleção dos estudos foi realizada com base na correspondência do título e dos objetivos da revisão proposta, explorando referências cruzadas. A exclusão de artigos ocorreu quando o tema era abordado de forma superficial ou quando não permitia o acesso integral ao texto. A presente revisão foi organizada em 3 seções: epidemiologia da doença de Alzheimer, hipóteses etiológicas, endocanabinóides na fisiopatologia da neurodegeneração (Fig. 1).

Figura 1- Metodologia do referencial teórico para escrita da revisão sistemática



Fonte: Autores, 2024

RESULTADOS

Ao longo de décadas a comunidade científica empreendeu um esforço contínuo e diligente para estudar e compreender a relação entre o sistema endocanabinoide e a DA. Existem diversas publicações de trabalhos sobre este tema evidenciando a magnitude do interesse científico. Contudo, na tarefa meticulosa de compilar uma década de investigação sobre a DA e sua relação com os endocanabinóides, foram criteriosamente selecionados 91 artigos. Esses estudos foram escolhidos por satisfazerem de maneira mais

eficaz as rigorosas premissas metodológicas estabelecidas para esta revisão. Este processo de seleção permitiu à compreensão dos mecanismos subjacentes à DA e a relação com o SECB.

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A tendência global de aumento na expectativa de vida traz consigo uma série de desafios, especialmente no que diz respeito à saúde física e mental da população. Observa-se que em decorrência ao aumento da longevidade mais quadros clínicos de doenças crônicas e neurodegenerativas tendem a aparecer, representando um desafio significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo. A prevalência da doença de DA variava significativamente com a idade: apenas 0,16% entre indivíduos de 65 a 69 anos, mas aumentando dramaticamente para 23,4% em pessoas com mais de 85 anos (ERATNE et al., 2018).

No Brasil, a DA está entre as 10 principais causas de morte em 2019. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o número de indivíduos com demência, deverá triplicar até 2050. E que a DA é a principal patologia neurodegenerativa relacionada ao processo de envelhecimento chegando a afetar cerca de 55 milhões de pessoas em todo o mundo (INSTITUTE OF HEALTH METRICS, 2018; SCHILLING et al., 2022; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2024).

HIPÓTESES ETIOLÓGICAS

A incidência da DA é influenciada por uma combinação de fatores interconectados. Aspectos culturais, ambientais e comportamentais desempenham um papel importante. Por exemplo, indivíduos com menor nível de escolaridade e que praticam pouca atividade física são mais propensos a desenvolver processos neurodegenerativos (SCHILLING et al., 2022).

O entendimento da fisiopatologia da DA envolve o estudo das principais hipóteses que explicam as bases moleculares do processo neurodegenerativo. Conhecê-las é essencial, pois cada uma oferece uma perspectiva única sobre os mecanismos da doença, orientando o desenvolvimento de tratamentos e intervenções terapêuticas (SELKOE & HARDY, 2016).

A primeira hipótese é a “colinérgica”, mencionada na literatura como uma das mais antigas, tendo sido apresentada à comunidade científica no início da década de 80. Em relato os pesquisadores explicam que a disfunção amnésica relacionada ao

envelhecimento é causada pela redução na atividade da Colina-O-Acetil-Transferase (ChAT), enzima responsável pela produção de acetilcolina (ACh), tanto no córtex quanto no hipocampo, juntamente com uma diminuição variável no número de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert (ORTA-SALAZAR et al., 2014; FALCO et al., 2016; HAMPEL et al., 2018; SHARMA et al., 2019).

A segunda hipótese 'excitotóxica', a glutamatérgica, também da década de 80, discorreu sobre o glutamato, principal neurotransmissor excitatório do SNC, e sua relação com três tipos de receptores; o N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiônico (AMPA) e cianato. Alterações no metabolismo celular, desencadeando a ativação excessiva de receptores NMDA, interferiram na homeostase de íons de cálcio (Ca^{2+}), resultando no aumento das concentrações intracelulares e precipitando o processo de apoptose neuronal, estabelecendo o processo neurodegenerativo crônico compatível com o que ocorre na DA (DORSZEWSKA et al., 2016).

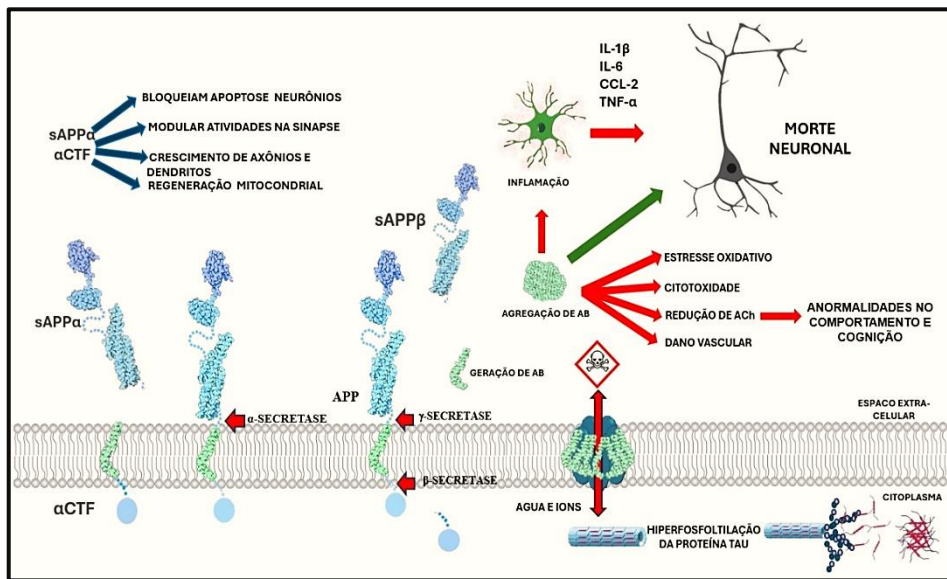
A terceira hipótese "cascata amiloide", proposta em 1992 e defendida há anos por vários autores, concentra-se no acúmulo do peptídeo beta-amiloide ($A\beta$) nos tecidos cerebrais, decorrente de hiperprodução e/ou diminuição da eliminação, bem como nos emaranhados neurofibrilares (ENFs) de proteína tau, associados a alterações homeostáticas que precipitam o colapso. O depósito de $A\beta$ no tecido cerebral resulta na angiopatia amiloide cerebral (AAC), frequentemente observada em até 90% dos pacientes com DA e em cerca de 50% dos idosos com mais de 80 anos, ocasionando declínio cognitivo (HARDY & HIGGINS, 1992; VOSSEL et al., 2015; HAMPEL et al., 2023).

A proteína precursora amiloide (APP) está presente em grande quantidade em pacientes com trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down) permitindo desta forma que esses pacientes com síndrome de Down apresentem depósitos de $A\beta$ ainda na infância ou no início da idade adulta desenvolvendo características neuropatológicas clássicas da DA (CARVAJAL, 2016; FALCO et al., 2016, DE STROOPER & KARRAN, 2016).

A apolipoproteína E (ApoE), descrita pela primeira vez em 1973, é o produto glicoproteico de baixa densidade (VLDL) do gene polimórfico da APOE no cromossomo 19 (YAMAMOTO & YUE, 2014, CASTELLANI et al 2019).

O processo neurodegenerativo da DA, sugerem que os oligômeros beta-amiloide ($A\beta$ Os) são os principais causadores da neurotoxicidade, relatando que os $A\beta$ Os são heterogêneos, solúveis e formam uma grande classe de agregados com tamanhos variados que precipitam a morte neuronal (Fig 2) (YU et al., 2014; FALCO et al., 2016).

Figura 2- Neurodegeneração na Doença de Alzheimer



Processo de neurodegeneração induzido por Aβ. Fonte: Adaptada de HALLIDAY et al. 2000

No entanto, destaca-se a idade como o principal fator de risco, com um aumento de aproximadamente 15% nos casos em indivíduos com mais de 65 anos e quase 50% em pessoas com mais de 85 anos (ROJAS et al., 2021).

No âmbito clínico, os pacientes com DA são classificados de acordo com o início dos sintomas, sendo categorizados como tendo início precoce (DAIP) ou tardio (LOAD). Na DAIP, as mutações são herdadas de forma autossômica dominante, aumentando os níveis do peptídeo Aβ42. Mutações na APP representam menos de 1%, tornando as mutações do PSEN quantitativamente mais importantes para o comprometimento cerebral. No entanto, em geral, mutações em qualquer um desses três genes respondem por apenas 30 a 50% dos casos de DAIP (CACACE et al., 2016; MENDEZ, 2017; WONG et al., 2020).

As mutações no PSEN e os genes Presenilin 1 e 2 nos cromossomos 14 e 1 interfere na atividade da enzima γ-secretase, o que resulta em um aumento da produção de fragmentos de beta-amiloide, culminando na formação de placas tóxicas, contribuindo significativamente para a patogênese da DAIP (HASHIMOTO & MATSUOKA, 2014; DI FEDE et al., 2018; REITZ et al., 2020).

Estudos de associação genômica ampla (GWASs) permitiram a análise de todo o genoma, comparando a frequência das variantes genéticas. Verificou-se que mutações em qualquer um desses três genes (APP, PSEN1, PSEN2) são responsáveis por apenas 30 a

50% dos casos de DA, e que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) identificaram o alelo $\epsilon 4$ do gene apolipoproteína E (ApoE) como o maior fator de risco genético para o desenvolvimento da DAIP (HUANG & MAHLEY, 2014; SOLOMON et al., 2018; DELANOGARE, et al., 2019; FERRARI & SORBI, 2021).

A quarta hipótese, denominada "metálica", estabelece uma relação entre o acúmulo de íons metálicos no organismo e o desenvolvimento da DA. Essa hipótese aborda tanto os metais endógenos (biometais) quanto a exposição a metais ambientais, como alumínio, chumbo e mercúrio que por possuir alta toxicidade ao SNC contribuem para os aparecimentos de processos neurodegenerativos (VAZ et al., 2018).

Os biometais (cobre, zinco, magnésio, cálcio, ferro e selênio) desempenham papéis cruciais para desempenho das funções celulares, porém quando em excesso induzem a agregação de proteínas $A\beta$, aumentando o estresse oxidativo cerebral (FALCO et al., 2016). Pesquisas demonstram que alterações séricas do selênio podem precipitar o aparecimento dos sintomas de demência, sugerindo que a deficiência desse elemento pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da DA (LAVADO et al., 2019).

A quinta hipótese é da diabetes, que versa sobre a necessidade metabólica do cérebro de utilizar carboidratos para a produção de energia celular, na forma de adenosina trifosfato (ATP). Autores destacam que a inflamação crônica associada à diabetes tem impacto no cérebro, contribuindo para a morte neuronal. A presença de citocinas pró-inflamatórias durante episódios de hiperglicemia acelera o processo de neurodegeneração, precipitando um quadro de demência vascular (FERREIRA et al., 2014; ACHARI & JAIN, 2017).

A sexta e mais atual hipótese é a neuroinflamação, postula que processos inflamatórios crônicos no cérebro desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e progressão da degeneração neuronal (LUCA et al., 2018). O peptídeo $A\beta$, derivado da proteína precursora do amiloide (APP) por clivagem sequencial por duas proteases ligadas à membrana. A microglia exposta ao β -amiloide libera fatores pró-inflamatórios, como a interleucina 1 beta ($IL-1\beta$) e o fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$). Esses fatores podem modificar a patologia da DA, o que levou à hipótese de que a neuroinflamação crônica é uma característica determinante dessa doença (PRINZ & PRILLER, 2014; MANGALMURTI & LUKENS, 2022).

O processo de neuroinflamação começa com a ativação das micróglia, que, devido à sua alta capacidade fagocítica, são os principais agentes no processo de neurodegeneração. Isso está relacionado a mutações genéticas, como as do receptor de

ativação expresso em células mieloides 2 (TREM-2). A liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias causa a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) e a migração de células inflamatórias, desencadeando um ciclo nocivo que contribui para o início progressivo do processo neurodegenerativo na DA (CAI et al., 2014; LUCA et al., 2018).

A compreensão da neuroinflamação oferece perspectivas promissoras para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas destinadas a modular a resposta inflamatória e, assim, retardar ou interromper o avanço da doença (KASATKINA et al., 2021).

NEUROINFLAMAÇÃO E A NEURODEGENERAÇÃO

A evolução da DA ocorre em três estágios, o primeiro marcado por alterações neuroinflamatórias sutis, como a diminuição da memória recente; o segundo, onde o processo inflamatório avança, afetando áreas mais amplas do sistema límbico, resultando na perda completa da memória recente, incapacidade de realizar tarefas diárias, mudanças de humor e episódios de agressividade; e o terceiro e último estágio, com comprometimento neuroinflamatório severo, levando à total perda cognitiva e física, resultando em completa dependência e vulnerabilidade. A disfunção cognitiva progressiva está associada ao acúmulo de A β e proteínas tau e morte neuronal (ABUBAKAR et al., 2022).

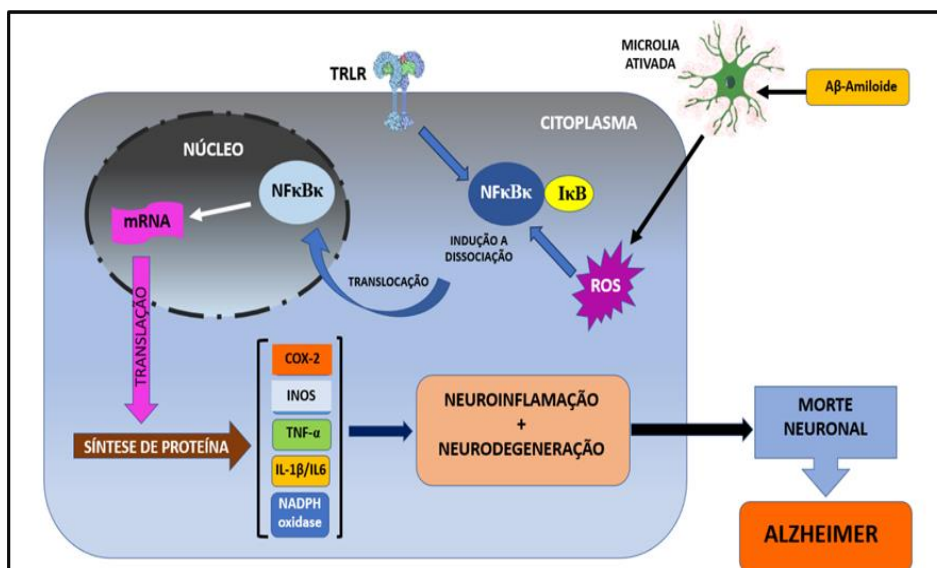
As células Glia como astrócitos, micróglia, oligodendrócitos e endotélio mantêm a homeostase neuronal através do controle do microambiente fornecendo nutrição e energia. A microglia compõem aproximadamente 5-15% de todas as células do cérebro humano, e a interação entre astrócitos e micróglia influencia na neurogênese e transmissão sináptica regulando as moléculas mensageiras como metabólitos, neurotransmissores e citocinas (REEMST et al., 2016). Os fatores originados da micróglia, incluindo proteínas pró-inflamatórias, proteínas anti-inflamatórias e substâncias do estresse oxidativo, desencadeiam receptores de astrócitos e desta forma induzir inflamação (CAI et al., 2014; SELKOE & HARDY et al., 2016).

A neuroinflamação desencadeia a ativação de diversas vias de sinalização e a liberação de mediadores inflamatórios. A micróglia quando ativada libera fatores TNF (fator de necrose tumoral), IL-1 α (interleucina-1 α) e o C1q (componente do complemento 1q) que induz um subtipo de astrócitos reativos, o subtipo A1, considerado neurotóxico, que é responsável pelo dano de neurônios e oligodendrócitos pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto os astrócitos reativos induzidos pela micróglia M2 resultam

na secreção elevada de fatores anti-inflamatórios via STAT6 (LIDDELOW et al., 2017; XIE et al., 2020; GUTTENPLAN et al., 2021).

As placas próximas às microglias indicam uma atividade fagocítica elevada. Estudos demonstraram que o β -amiloide se une ao receptor toll-like 4 e ao seu coativador CD14, levando à polarização da microglia em direção a um fenótipo inflamatório, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF α , e a quimiocina CCL2. Estas citocinas auxiliam na ativação de outras microglias, aumentando suas capacidades fagocíticas. O β -amiloide pode ser encontrado como oligômeros solúveis ou fibrilas insolúveis dos produtos proteolíticos A β 1-40 ou 1-42. Os oligômeros A β 1-42, em específico, demonstraram ser mais neurotóxicos do que os oligômeros A β 1-40 (Fig. 3) (GOURE et al., 2014).

Figura 3– Neuroinflamação



Processo de neuroinflamação e neurodegeneração na doença de Alzheimer.
Fonte: Adaptado de SEO et al., 2018.

A microglia ativada fagocita os depósitos beta-amiloide liberando citocinas pró-inflamatórias a interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-12 (IL-12) e interleucina-23 (IL-23), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), quimiocinas. A neuroinflamação mediada por citocinas induz liberação de glutamato e espécies reativas de oxigênio (EROs), resultando em neurotoxicidade, dano oxidativo e morte neuronal. Na DA, as microglias são capazes de se ligar a oligômeros solúveis de β amiloide (A β) e fibrilas A β via receptores de superfície celular SCARA1, CD36, CD14, integrina α 6 β 1, CD47 e receptores Toll-like (TLR2, TLR4, TLR6 e TLR9),8–11 e acredita-se que esse

processo seja parte da reação inflamatória nas patologias neurodegenerativas (MECHA et al., 2016; CAI et al., 2022).

A necroptose, descrita em 1988, acontece na DA pela indução de proteínas efetoras RIPK1 e RIPK3 (Proteína Quinase de Interação com o Receptor 1 e 3), e pela proteína executora MLK (proteína de domínio semelhante à quinase de linhagem mista), que ao ser ativada, oligomeriza e cria poros MLKL na membrana plasmática, resultando na lise celular (MORIOKA et al., 2018; MANGALMURTI & LUKENS, 2022).

As vias oxidativas envolvidas no processo degenerativo da Doença de Alzheimer (DA) são complexas e difíceis de tratar com antioxidantes (DE CASTRO et al., 2019). O tratamento do processo neurodegenerativo da DA é um desafio terapêutico, o que motiva uma ampla variedade de estudos clínicos e experimentais para o desenvolvimento de novas terapias. Um exemplo dessa demanda é um recente estudo clínico de seis semanas que utilizou 2,5 mg/kg de THC sintético, resultando em uma redução significativa nos sinais e sintomas comportamentais dos pacientes com DA, destacando o potencial neuromodulador do SECB (ABATE et al., 2021).

ENDOCANABINOIDES NA FISIOPATOLOGIA DA NEURODEGENERAÇÃO

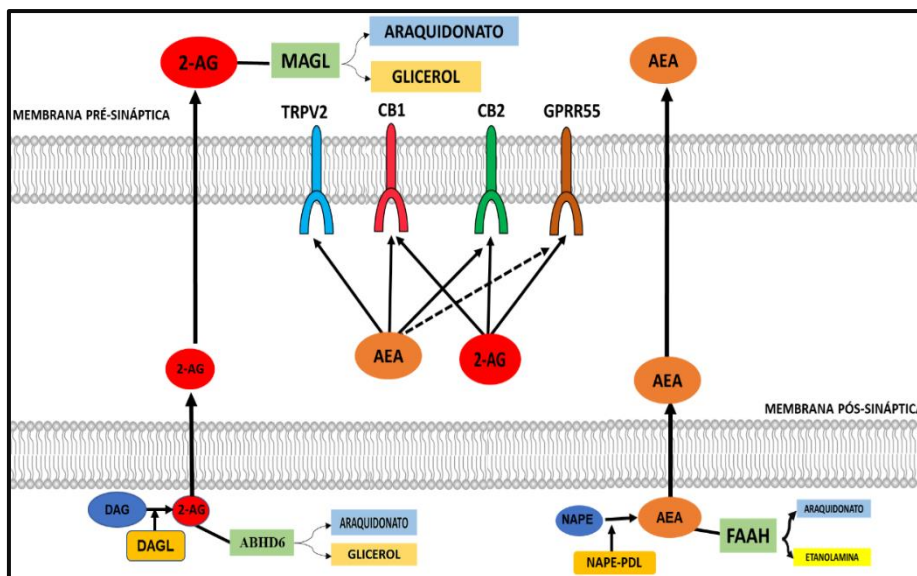
Em 1964, os pesquisadores Yehiel Gaoni e Raphael Mechoulam, da Universidade Hebraica de Jerusalém, identificaram e isolaram o Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) (MECHOULAM & GAONI, 1965). Posteriormente, em 1988, Allyn Howlett e W.A. Devane influenciados pela identificação do primeiro receptor de membrana para o Δ^9 -THC descobriram um complexo sistema biológico molecular que denominaram como Sistema Endocanabinóide (SECB) (LOWE et al., 2021).

O SECB é composto por receptores canabinoides CB1 e CB2, os receptores vaniloides (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM8) e receptores metabotrópicos (GPR3, GPR6, GPR12, GPR19, GPR55) entre outros receptores e os ácidos graxos anandamida- *N*-araquidonoil etanolamina (AEA) e o 2-araconilglicerol (2-AG) agonistas dos receptores CB1 e CB2, produzidos "sob demanda" em resposta a estímulos fisiológicos e/ou patológicos (ASO & FERRER, 2014; CRISTINO et al., 2020), e sintetizados pelas enzimas a *N*-acilfosfatidiletanolamida-fosfolipase D seletiva (NAPE-PLD) e a sn-1-diacilglicerol lipase seletiva (DAG Lipase) respectivamente e rapidamente hidrolisados pela amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e pela monoacil glicerol lipase (MAG) (MURATAEVA et al 2014; RANIERI et al., 2016; ACHARYA et

al., 2017; BASAVARAJAPPA et al., 2017; CAMARGO FILHO et al., 2019; REZENDE et al 2023).

Os endocanabinóides funcionam como mensageiros retrógrados pois são liberados pelo neurônio pós-sináptico (receptor) e atuando nos receptores CB1 do neurônio pré-sináptico (emissor), influenciando o próprio neurônio que os liberou (ação autócrina) e o neurônios próximos (ação parácrina), sendo desta forma uma exceção à lei da polarização dinâmica desenvolvida por Ramon y Cajal em 1891, que afirma que a comunicação entre neurônios ocorre dos terminais axonais para os dendritos do próximo neurônio (Fig.4) (KASATKINA et al., 2021).

Figura4- Representação do sistema endocanabinóide

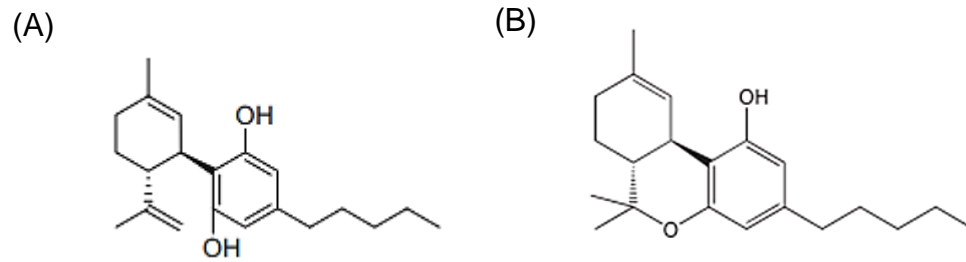


Anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG), sintetizados sob demanda, migrando do neurônio pós-sináptico para o neurônio pré-sináptico e se ligam ao CB1 através de sinalização retrógrada. Inibindo a liberação de neurotransmissores controlados pelo cálcio, inibindo os canais de cálcio. Após a ativação do CB1, o AEA é degradado enzimaticamente pós-sinápticamente por FAAH, e 2-AG é degradado por MAGL pré-sinápticamente e por ABHD6 pós-sináptica. Fonte: (Adaptado de Ranieri et al., 2016)

A planta *Cannabis sativa* contém uma grande variedade de fitoquímicos e 807 componentes, entre os quais 177 fitocanabinóides, 110 terpenos, 121 terpenóides, 19 flavonóides, 49 flavonoides glicosados, 46 polifenóis, 91 fito esteróides e outras 194 substâncias dentre proteínas, metabolitos, fibras (PAPAGIANNI & STEVENSON, 2019; HANUŠ & HOD, 2020; HOURFANE et al., 2023)

No ano de 1960 o cientista Raphael Mechoulam, revelou a estrutura do canabidiol (CBD) e do delta 9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) (Fig.5) (CRIPPA et al., 2023).

Figura 5 - Estrutura Química dos Principais Fitocanabinoides

(A) Canabidiol (CBD); (B) Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC)

Fonte: adaptado de Walsh et al., 2021

Os fitocanabinoides são meroterpenoides gerados nos tricomas glandulares da planta, sendo o CBD e o Δ^9 -THC os mais investigados no tratamento de doenças neurodegenerativas como a DA, em decorrência da grande capacidade de interagir com o SECB através das ligações com os receptores CB1 e CB2, exercendo, dessa forma, uma função moduladora, neuroprotetora, anti-inflamatória e antioxidante no SNC de pacientes com DA (BONDARENKO, 2014; HANUS et al., 2016; KARL et al., 2017; LI et al., 2019; GÜLCK & MÖLLER, 2020).

A ativação do receptor CB1 resulta na inibição da adenilil ciclase, o que diminui a conversão de ATP em AMP cíclico. Isso leva à redução da atividade da proteína quinase A (PKA), resultando em menor fosforilação dos canais de potássio tipo K^+ , o que aumenta a saída de K^+ dos terminais pré-sinápticos. Além disso, a ativação de CB1 inibe os canais de cálcio sensíveis à voltagem (CCV) do tipo N e P/Q, bem como os canais de potássio do tipo D e M. Simultaneamente, promove a ativação dos canais de potássio GIRK (G-protein-gated inwardly-rectifying K^+) e dos canais de potássio do tipo A. Dessa forma, tanto a ativação por endocanabinoide AEA quanto pelo fitocanabinoide Δ^9 -THC resultam em hiperpolarização neuronal e redução na liberação de neurotransmissores (CAO et al., 2014).

O Δ^9 -THC se conecta aos receptores CB1 e CB2. Quando conectado ao receptor CB2 precipita a geração de efeitos imunomoduladores, como a diminuição de citocinas produzidas por células T helper 1 (Th1), modulando o receptor Toll-like (TLR) ao nível da barreira hematoencefálica (BHE), exercendo um efeito protetor sobre a BHE. O Δ^9 -THC apresenta ação redutora da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), exercendo efeito antioxidante protegendo a membrana mitocondrial, inibe a ativação da

enzima Caspase impedindo assim que as células neuronais sofram morte celular programada. E tem a capacidade de proteger os neurônios contra a toxicidade induzida por oligômeros de beta-amiloide (ASO & FERRER, 2014; CAO et al., 2014; SINGH et al., 2019).

O CBD atua nos receptores GPR55 e GPR12 (STROOPER & KARRAN, 2016; ALLENDE et al., 2020). Tanto o CBD quanto Δ^9 -THC individualmente, ou em combinação (CBD+ Δ^9 -THC), demonstraram reduzir a astrogliose e microgliose. O CBD também diminui a transcrição de presenilina 1 (PS1), presenilina 2 (PS2), beta-secretase 1 (BACE1) e glicogênio sintase cinase-3 beta (GSK-3 β), enzimas envolvidas na produção de proteína beta-amiloide (A β) e tau. Além disso, o CBD promove a neurogênese e reduz a neuroinflamação ao suprimir a expressão de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), interleucina-1 beta (IL-1 β) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Sendo também redutor da ferritina mitocondrial e na hiperfosforilação de tau, mediada pelo eixo TRPV1/PI3K/AKT/GSK-3 β (COLES et al., 2022).

DISCUSSÃO

Eratne et al. (2018) apresentam uma análise detalhada da prevalência da doença de Alzheimer, levantando questões sobre a adaptação dos sistemas de saúde para lidar com um aumento significativo de casos, especialmente em idades avançadas. A OMS e o Instituto de Métricas de Saúde (2018), ressaltam a necessidade de preparar os sistemas de saúde para o aumento previsto no número de pessoas com demência. O relatório da Alzheimer's Association (2024) destaca o impacto global da doença, e a importância de uma resposta coordenada internacionalmente enfatizando a urgência de lidar com os desafios do envelhecimento da população e da saúde mental, especialmente em relação à DA.

Gauthier et al. (2021) destacaram a importância histórica da descoberta de Alois Alzheimer em 1906 e como essa descoberta lançou as bases para a compreensão da patologia neurodegenerativa. Em relação às hipóteses etiológicas, autores como Orta-Salazar et al. (2014), Hardy & Higgins (1992) e Vossel et al. (2015) discutem as diversas teorias que explicam as bases moleculares do processo neurodegenerativo na DA, desde a hipótese colinérgica até a hipótese neuroinflamatória.

Aso & Ferrer (2014) e Lowe et al. (2021) direcionam sua atenção para o SECB e seu potencial papel na fisiopatologia da neurodegeneração. Eles destacam como os endocanabinóides e os receptores canabinóides podem modular processos

neuroinflamatórios, proteger contra danos oxidativos e até mesmo promover a neurogênese.

A ativação dos receptores CB2 na DA reduz a neuroinflamação e melhora cognitiva em diferentes modelos animais da doença, pois os receptores CB2 modulam o dano por estresse oxidativo e a hiperfosforilação de tau em modelos de DA (ASO et al., 2016).

A discussão sobre o SECB como uma possível via terapêutica para a DA é explorada por autores como Abate et al. (2021) e Karl et al. (2017), que destacam resultados promissores de estudos clínicos e experimentais usando canabinoides sintéticos e fitocannabinoides, como o CBD e o Δ^9 -THC destacado por Coles et al. (2022). Em suma, a revisão de 10 anos reflete a complexidade da DA quanto a diagnóstico e tratamento e a busca pela compreensão do sistema orgânico de homeostase que é o sistema endocanabinoide para busca de perspectivas terapêuticas efetivas no tratamento para o mal de Alzheimer dentre outras doenças neurodegenerativas e neuroinflamatórias.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a revisão sistemática sobre a doença de Alzheimer revela não apenas a complexidade crescente dessa condição neurodegenerativa, mas também o potencial significativo dos fitocannabinoides, como o CBD e o Δ^9 -THC, através da modulação do sistema endocanabinoide, como uma nova fronteira terapêutica. As evidências reunidas destacam a necessidade urgente de adaptação dos sistemas de saúde para lidar com o aumento esperado de casos, ao mesmo tempo em que reforçam a importância de uma abordagem coordenada internacionalmente para enfrentar os desafios do envelhecimento populacional e da saúde mental. As hipóteses etiológicas revisitadas e os avanços na compreensão molecular da doença oferecem uma base sólida para investigações futuras, promovendo assim o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção para a doença de Alzheimer e outras condições neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

ABATE G, UBERTI D, TAMBARO S. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. *Biology (Basel)*. 2021 Jun 17;10(6):542. doi: 10.3390/biology10060542. PMID: 34204237; PMCID: PMC8234911.

ABUBAKAR MB, SANUSI KO, UGUSMAN A, MOHAMED W, KAMAL H, IBRAHIM NH, KHOO CS, KUMAR J. Alzheimer's Disease: An Update and Insights

into Pathophysiology. *Front Aging Neurosci.* 2022 Mar 30; 14:742408. doi: 10.3389/fnagi.2022.742408. PMID: 35431894; PMCID: PMC9006951.

ACHARI AE, JAIN SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 21;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321. PMID: 28635626; PMCID: PMC5486142.

ACHARYA N, PENUKONDA S, SHCHEGLOVA T, HAGYMASI AT, BASU S, SRIVASTAVA PK. Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 May 9;114(19):5005-5010. doi: 10.1073/pnas.1612177114. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28439004; PMCID: PMC5441729.

AIZPURUA-OLAIZOLA O, ELEZGARAI I, RICO-BARRIO I, ZARANDONA I, ETXEBARRIA N, USOBIAGA A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today.* 2017 Jan;22(1):105-110. doi: 10.1016/j.drudis.2016.08.005. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27554802.

ALLENDE G, CHÁVEZ-REYES J, GUERRERO-ALBA R, VÁZQUEZ-LEÓN P, MARICHAL-CANCINO BA. Advances in Neurobiology and Pharmacology of GPR12. *Front Pharmacol.* 2020 May 8; 11:628. doi: 10.3389/fphar.2020.00628. PMID: 32457622; PMCID: PMC7226366.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION: acesso em 11 de maio de 2024/. https://www.alz.org/alzheimer_s_dementia

ASO E, ANDRÉS-BENITO P, CARMONA M, MALDONADO R, FERRER I. 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. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(2):489-500. doi: 10.3233/JAD-150913. PMID: 26890764.

ASO E, FERRER I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: Moving Toward the clinic. *Front Pharmacol.* 2014 Mar 5; 5:37. doi: 10.3389/fphar.2014.00037. PMID: 24634659; PMCID: PMC3942876.

BASAVARAJAPPA BS, SHIVAKUMAR M, JOSHI V, SUBBANNA S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem.* 2017 Sep;142(5):624-648. doi: 10.1111/jnc.14098. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28608560; PMCID: PMC5669051.

BIEGER A, ROCHA A, BELLAVER B, MACHADO L, DA ROS L, BORELLI WV, THERRIAULT J, MACEDO AC, PASCOAL TA, GAUTHIER S, ROSA-NETO P, ZIMMER ER. Neuroinflammation Biomarkers in the AT(N) Framework Across the Alzheimer's Disease Continuum. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):401-417. doi: 10.14283/jpad.2023.54. PMID: 37357281.

BILLMANN, Ariane; PEZZINI, Marina Ferri; POETA, Julia. Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no desenvolvimento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Rev. Psicol. Saúde, Campo Grande, v. 12, n. 2, p. 141-153, jun. 2020.* <https://doi.org/10.20435/pssa.v0i0.927>.

BONDARENKO AI. Endothelial atypical cannabinoid receptor: do we have enough evidence? *Br J Pharmacol.* 2014 Dec;171(24):5573-88. doi: 10.1111/bph.12866. PMID: 25073723; PMCID: PMC4290703.

CACACE R, SLEEGERS K, VAN BROECKHOVEN C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement.* 2016 Jun;12(6):733-48. doi: 10.1016/j.jalz.2016.01.012. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27016693.

CAI Y, LIU J, WANG B, SUN M, YANG H. Microglia in the Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Related Therapeutic Targets. *Front Immunol.* 2022 Apr 26; 13:856376. doi: 10.3389/fimmu.2022.856376. PMID: 35558075; PMCID: PMC9086828.

CAI Z, HUSSAIN MD, YAN LJ. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci.* 2014 May;124(5):307-21. doi: 10.3109/00207454.2013.833510. Epub 2013 Sep 12. PMID: 23930978.

CAMARGO FILHO M F A; ROMANINI A P; PYRICH, B C; PEDRI E; FONTOURA G C; ZORRER L A; GONÇALVES V D M A; GIANINI V C M; MÜLLER J C. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura / Canabinoid as a new therapeutic option in Parkinson's and Alzheimer's diseases: a literature review *Rev. brasileira neurologia ;* 55(2): 17-32, abr.-jun. 2019. doi.org/10.46979/rbn. v55i2.26911

CAO C, LI Y, LIU H, BAI G, MAYL J, LIN X, SUTHERLAND K, NABAR N, CAI J. The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(3):973-84. doi: 10.3233/JAD-140093. PMID: 25024327.

CARVAJAL CARVAJAL, C. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Costa Rica, Heredia, v. 33, n. 2, p. 104-122, dezembro de 2016.* Disponível em <http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140900152016000200104&lng=en&nrn=iso>. acesso em 23 de maio de 2024.

CASTELLANI R J., PLASCENCIA-VILLA G, PERRY G. The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation. *Laboratory Investigation Volume 99 Issue 7 Pages 958-970 (July 2019) DOI: 10.1038/s41374-019-0231-z*

COLES M, STEINER-LIM GZ, KARL T. Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2022 Sep 2; 16:962922. doi: 10.3389/fnins.2022.962922. PMID: 36117622; PMCID: PMC9479694.

CRIPPA, J. A. S., GUIMARÃES, F. S., ZUARDI, A. W., & HALLAK, J. E. C. (2023). Dr. Raphael Mechoulam, cannabis and cannabinoids research pioneer (November 5, 1930–March 9, 2023) and his legacy for Brazilian pharmacology. *Brazilian Journal of Psychiatry, 45*(3), 201–202. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-0047>

CRISTINO L, BISOGNO T, DI MARZO V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020 Jan;16(1):9-29. doi: 10.1038/s41582-019-0284-z. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31831863.

DE CASTRO, A. A., Soares, F. V., Pereira, A. F., Polisel, D. A., Caetano, M. S., Leal, D. H. S., Ramalho, T. C. (2019). Compostos não convencionais com potenciais efeitos terapêuticos contra a doença de Alzheimer. *Revisão de Especialistas em Neuroterapêutica, 19*(5), 375–395. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1608823>

DE STROOPER B, KARRAN E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell.* 2016 Feb 11;164(4):603-15. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.056. PMID: 26871627.

DELANOOGARE, E., FLORES, D., DE SOUZA, R. M., DE SOUZA, L., & GASNHAR MOREIRA, E. L. (2019). Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer:

revisão dos estudos clínicos realizados. *VITTALLE - Revista De Ciências Da Saúde*, 31(1), 84–106. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v31i1.8395>

DI FEDE G, GIACCONE G, SALMONA M, TAGLIAVINI F. Translational Research in Alzheimer's and Prion Diseases. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1247-1259. doi: 10.3233/JAD-170770. PMID: 29172000; PMCID: PMC5869996.

DIONISIO-SANTOS DA OLSCHOWKA JA, O'BANION MK. Exploiting microglial and peripheral immune cell crosstalk to treat Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019 Apr 5;16(1):74. doi: 10.1186/s12974-019-1453-0. PMID: 30953557; PMCID: PMC6449993.

DORSZEWSKA J, PRENDECKI M, OCZKOWSKA A, DEZOR M, KOZUBSKI W. Molecular Basis of Familial and Sporadic Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(9):952-63. doi: 10.2174/1567205013666160314150501. PMID: 26971934.

ENGELHARDT E, GRINBERG LT. Alois Alzheimer and vascular brain disease: Arteriosclerotic atrophy of the brain. *Dement Neuropsychol*. 2015 Jan-Mar;9(1):81-84. doi: 10.1590/S1980-57642015DN91000013. PMID: 29213946; PMCID: PMC5618996.

ERATNE, D., LOI, S. M., FARRAND, S., KELSO, W., VELAKOULIS, D., & LOOI, J. C. (2018). Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian psychiatry: bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 26(4), 347–357. <https://doi.org/10.1177/103985621876230>

FALCO AD, CUKIERMAN DS, HAUSER-DAVIS RA, REY NA. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento." ("Multisite transcranial direct current stimulation associated with ...") *Quím Nova* [Internet]. 2016 Jan;39(1):63–80. Available from: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.

FERRARI C, SORBI S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiol Rev*. 2021 Jul 1;101(3):1047-1081. doi: 10.1152/physrev.00015.2020. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33475022

FERREIRA MC, TOZATTI J, FACHIN SM, OLIVEIRA PP, SANTOS RF, SILVA ME. Redução da mobilidade funcional e da capacidade cognitiva no diabetes melito tipo 2 [Reduction of functional mobility and cognitive capacity in type 2 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Dec;58(9):946-52. Portuguese. doi: 10.1590/0004-2730000003097. PMID: 25627051.

FUMAGALLI GG, BASILICO P, ARIGHI A, MERCURIO M, SCARIONI M, CARANDINI T, COLOMBI A, PIETROBONI AM, SACCHI L, CONTE G, SCOLA E, TRIULZI F, SCARPINI E, GALIMBERTI D. Parieto-occipital sulcus widening differentiates posterior cortical atrophy from typical Alzheimer disease. *Neuroimage Clin*. 2020; 28:102453. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102453. PMID: 33045537; PMCID: PMC7559336.

GAUTHIER S, ROSA-NETO P, MORAIS JA, WEBSTER C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. London: Alzheimer's Disease International (UK); 2021. 313 p

GOURE WF, KRAFFT GA, JERECIC J, HEFTI F. Targeting the proper amyloid-beta neuronal toxins: a path forward for Alzheimer's disease immunotherapeutics. *Alzheimers Res Ther*. 2014 Jul 9;6(4):42. doi: 10.1186/alzrt272. PMID: 25045405; PMCID: PMC4100318.

GÜLCK T, MØLLER BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. Trends Plant Sci. 2020 Oct;25(10):985-1004. doi: 10.1016/j.tplants.2020.05.005. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32646718.

GUTTENPLAN KA, WEIGEL MK, PRAKASH P, WIJEWARDHANE PR, HASEL P, RUFEN-BLANCHETTE U, MÜNCH AE, BLUM JA, FINE J, NEAL MC, BRUCE KD, GITLER AD, CHOPRA G, LIDDELOW SA, BARRES BA. Neurotoxic reactive astrocytes induce cell death via saturated lipids. Nature. 2021 Nov;599(7883):102-107. doi: 10.1038/s41586-021-03960-y. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34616039.

HALLIDAY G, ROBINSON SR, SHEPHERD C, KRIL J. Alzheimer's disease and inflammation: a review of cellular and therapeutic mechanisms. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000 Jan-Feb;27(1-2):1-8. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03200.x. PMID: 10696521.

HAMPEL H, ELHAGE A, CHO M, APOSTOLOVA LG, NICOLL JAR, ATRI A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. Brain. 2023 Nov 2;146(11):4414-4424. doi: 10.1093/brain/awad188. PMID: 37280110; PMCID: PMC10629981.

HAMPEL H, MESULAM MM, CUELLO AC, FARLOW MR, GIACOBINI E, GROSSBERG GT, KHACHATURIAN AS, VERGALLO A, CAVEDO E, SNYDER PJ, KHACHATURIAN ZS. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain. 2018 Jul 1;141(7):1917-1933. doi: 10.1093/brain/awy132. PMID: 29850777; PMCID: PMC6022632.

HANUŠ LO, MEYER SM, MUÑOZ E, TAGLIALATELA-SCAFATI O, APPENDINO G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. Nat Prod Rep. 2016 Nov 23;33(12):1357-1392. doi: 10.1039/c6np00074f. PMID: 27722705.

HANUŠ LO, HOD Y. Terpenos/terpenóides em *cannabis*: são importantes? Med Cannabis canabinóides. 10 de agosto de 2020; 3(1):25-60. DOI: 10.1159/000509733. PMID: 34676339; PMCID: PMC8489319.

HARDY JA, HIGGINS GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science. 1992 Apr 10;256(5054):184-5. doi: 10.1126/science.1566067. PMID: 1566067.

HASHIMOTO Y, MATSUOKA M. A mutation protective against Alzheimer's disease renders amyloid β precursor protein incapable of mediating neurotoxicity. J Neurochem. 2014 Jul;130(2):291-300. doi: 10.1111/jnc.12717. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24646423.

HOURFANE S, MECHQOQ H, BEKKALI AY, ROCHA JM, EL AOUAD N. A Comprehensive Review on *Cannabis sativa* Ethnobotany, Phytochemistry, Molecular Docking and Biological Activities. Plants (Basel). 2023 Mar 9;12(6):1245. doi: 10.3390/plants12061245. PMID: 36986932; PMCID: PMC10058143.

HUANG Y, MAHLEY RW. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. Neurobiol Dis. 2014 Dec;72 Pt A:3-12. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.025. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25173806; PMCID: PMC4253862.

INSTITUTE OF HEALTH METRICS [homepage na Internet]. Brasil. 2018 [conectado 12/05/2024] disponível » <http://www.healthdata.org/brazil>

KARL T, GARNER B, CHENG D. The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer's disease. Behav Pharmacol. 2017 Apr;28(2 and 3-Spec Issue):142-160. doi: 10.1097/FBP.0000000000000247. PMID: 27471947.

KASATKINA LA, RITTCHEM S, STURM EM. Neuroprotective and Immunomodulatory Action of the Endocannabinoid System under Neuroinflammation. *Int J Mol Sci.* 2021 May 21;22(11):5431. doi: 10.3390/ijms22115431. PMID: 34063947; PMCID: PMC8196612.

LAVADO LK, ZHANG MH, PATEL K, KHAN S, PATEL UK. Bimetals as Potential Predictors of the Neurodegenerative Decline in Alzheimer's Disease. *Cureus.* 2019 Sep 5;11(9): e5573. doi: 10.7759/cureus.5573. PMID: 31695992; PMCID: PMC6820671.

LI X, HUA T, VEMURI K, HO JH, WU Y, WU L, POPOV P, BENCHAMA O, ZVONOK N, LOCKE K, QU L, HAN GW, IYER MR, CINAR R, COFFEY NJ, WANG J, WU M, KATRITCH V, ZHAO S, KUNOS G, BOHN LM, MAKRIYANNIS A, STEVENS RC, LIU ZJ. Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB2. *Cell.* 2019 Jan 24;176(3):459-467.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.011. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30639103; PMCID: PMC6713262.

LIDDELOW SA, GUTTENPLAN KA, CLARKE LE, BENNETT FC, BOHLEN CJ, SCHIRMER L, BENNETT ML, MÜNCH AE, CHUNG WS, PETERSON TC, WILTON DK, FROUIN A, NAPIER BA, PANICKER N, KUMAR M, BUCKWALTER MS, ROWITCH DH, DAWSON VL, DAWSON TM, STEVENS B, BARRES BA. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017 Jan 26;541(7638):481-487. doi: 10.1038/nature21029. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28099414; PMCID: PMC5404890.

LOWE H, TOYANG N, STEELE B, BRYANT J, NGWA W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 31;22(17):9472. doi: 10.3390/ijms22179472. PMID: 34502379; PMCID: PMC8430969.

LUCA A, CALANDRA C, LUCA M. Molecular Bases of Alzheimer's Disease and Neurodegeneration: The Role of Neuroglia. *Aging Dis.* 2018 Dec 4;9(6):1134-1152. DOI: 10.14336/AD.2018.0201. PMID: 30574424; PMCID: PMC6284765.

MANGALMURTI A, LUKENS JR. How neurons die in Alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation. *Curr Opin Neurobiol.* 2022 Aug; 75:102575. doi: 10.1016/j.conb.2022.102575. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35691251; PMCID: PMC9380082.

MECHA M, CARRILLO-SALINAS FJ, FELIÚ A, MESTRE L, GUAZA C. Microglia activation states and cannabinoid system: Therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2016 Oct; 166:40-55. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.011. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27373505.

MECHOULAM R, GAONI Y. A TOTAL SYNTHESIS OF DL-DELTA-1-TETRAHYDROCANNABINOL, THE ACTIVE CONSTITUENT OF HASHISH. *J Am Chem Soc.* 1965 Jul 20; 87:3273-5. doi: 10.1021/ja01092a065. PMID: 14324315.

MENDEZ MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin.* 2017 May;35(2):263-281. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.005. PMID: 28410659; PMCID: PMC5407192.

MORIOKA S, PERRY JSA, RAYMOND MH, MEDINA CB, ZHU Y, ZHAO L, SERBULEA V, ONENGUT-GUMUSCU S, LEITINGER N, KUCENAS S, RATHMELL JC, MAKOWSKI L, RAVICHANDRAN KS. Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release. *Nature.* 2018 Nov;563(7733):714-718. doi: 10.1038/s41586-018-0735-5. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30464343; PMCID: PMC6331005.

MUENCHHOFF J, POLJAK A, SONG F, RAFTERY M, BRODATY H, DUNCAN M, MCEVOY M, ATTIA J, SCHOFIELD PW, SACHDEV PS. Plasma protein profiling of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease across two independent cohorts. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(4):1355-73. doi: 10.3233/JAD-141266. PMID: 25159666.

MURATAEVA N, STRAIKER A, MACKIE K. Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *Br J Pharmacol.* 2014 Mar;171(6):1379-91. doi: 10.1111/bph.12411. PMID: 24102242; PMCID: PMC3954479.

ORTA-SALAZAR E, CUELLAR-LEMUS CA, DÍAZ-CINTRA S, FERIA-VELASCO AI. Cholinergic markers in the cortex and hippocampus of some animal species and their correlation to Alzheimer's disease. *Neurologic.* 2014 Oct;29(8):497-503. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2012.10.007. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23433740.

PAPAGIANNI EP, STEVENSON CW. Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an Update. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Apr 27;21(6):38. doi: 10.1007/s11920-019-1026-z. PMID: 31030284; PMCID: PMC6486906.

PRINZ M, PRILLER J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease." ("JCI - Microglia in steady state") *Nat Rev Neurosci.* 2014 May;15(5):300-12. doi: 10.1038/nrn3722. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24713688.

RANIERI R, LAEZZA C, BIFULCO M, MARASCO D, MALFITANO AM. Endocannabinoid System in Neurological Disorders. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2016;10(2):90-112. doi: 10.2174/1574889810999160719105433. PMID: 27364363.

REEMST K, NOCTOR SC, LUCASSEN PJ, HOL EM. The Indispensable Roles of Microglia and Astrocytes during Brain Development. *Front Hum Neurosci.* 2016 Nov 8; 10:566. doi: 10.3389/fnhum.2016.00566. PMID: 27877121; PMCID: PMC5099170.

REITZ C, ROGAEVA E, BEECHAM GW. Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease: A distinction without a difference? *Neurol Genet.* 2020 Oct 6;6(5):e512. doi: 10.1212/NXG.0000000000000512. PMID: 33225065; PMCID: PMC7673282.

REZENDE B, ALENCAR AKN, DE BEM GF, FONTES-DANTAS FL, MONTES GC. Endocannabinoid System: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Jan 19;16(2):148. doi: 10.3390/ph16020148. PMID: 37017445; PMCID: PMC9966761.

RIBEIRO, HELEM F.; DOS SANTOS, JÉSSICA SCARLET F; DE SOUZA, JULYANNE N. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. *Rev Neuropsiquiatria, Lima, v. 84, n. 2, p. 113-127, abr. 2021; http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v84i2.3998.*

ROJAS M, CHÁVEZ-CASTILLO M, BAUTISTA J, ORTEGA Á, NAVA M, SALAZAR J, DÍAZ-CAMARGO E, MEDINA O, ROJAS-QUINTERO J, BERMÚDEZ V. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. *World J Diabetes.* 2021 Jun 15;12(6):745-766. doi: 10.4239/wjd. v12.i6.745. PMID: 34168725; PMCID: PMC8192246.

SCHILLING LP, BALTHAZAR MLF, RADANOVIC M, FORLENZA OV, SILAGI ML, SMID J, BARBOSA BAP, FROTA NAF, DE SOUZA LC, VALE FAC, CAMELLI P, BERTOLUCCI PHF, CHAVES MLF, BRUCKI SMD, DAMASCENO BP, NITRINI R. Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific

Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol.* 2022 Nov 28;16(3 Suppl 1):25-39. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S102 PT. PMID: 36533157; PMCID: PMC9745995

SELKOE DJ, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016 Jun 1;8(6):595-608. doi: 10.15252/emmm.201606210. PMID: 27025652; PMCID: PMC4888851.

SHARMA P, SRIVASTAVA P, SETH A, TRIPATHI PN, BANERJEE AG, SHRIVASTAVA SK. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. *Prog Neurobiol.* 2019 Mar; 174:53-89. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.001. PMID: 30599179.

SINGH A, KUKRETI R, SASO L, KUKRETI S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules.* 2019 Apr 22;24(8):1583. doi: 10.3390/molecules24081583. PMID: 31013638; PMCID: PMC6514564.

SOLOMON A, TURUNEN H, NGANDU T, PELTONEN M, LEVÄLAHTI E, HELISALMI S, ANTIKAINEN R, BÄCKMAN L, HÄNNINEN T, JULA A, LAATIKAINEN T, LEHTISALO J, LINDSTRÖM J, PAAJANEN T, PAJALA S, STIGSDOTTER-NEELY A, STRANDBERG T, TUOMILEHTO J, SOININEN H, KIVIPELTO M. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018 Apr 1;75(4):462-470. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4365. PMID: 29356827; PMCID: PMC5885273.

STELZMANN, R.A., NORMAN SCHNITZLEIN, H. AND REED MURTAGH, F. (1995), An english translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige erkankung der hirnrinde". *Clin. Anat.*, 8: 429-431. <https://doi.org/10.1002/ca.980080612>

STITH, S.S., LI, X., DIVIANT, J.P. et al. A eficácia da flor de *Cannabis* inalada para o tratamento da agitação/irritabilidade, ansiedade e estresse comum. *J Cannabis Res* 2, 47 (2020). <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00051-z>

STROOPER B.D, KARRAN E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease, *Cell*, Vol. 164, Issue 4, 2016, Pag. 603-615, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056>.

TETER B, MORIHARA T, LIM GP, CHU T, JONES MR, ZUO X, PAUL RM, FRAUTSCHY SA, COLE GM. Curcumin restores innate immune Alzheimer's disease risk gene expression to ameliorate Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Dis.* 2019 Jul; 127:432-448. doi: 10.1016/j.nbd.2019.02.015. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30951849; PMCID: PMC8092921.

TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, YNDART A, NAIR M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine.* 2019 Jul 19; 14:5541-5554. doi: 10.2147/IJN.S200490. PMID: 31410002; PMCID: PMC6650620.

TREJO-LOPEZ JA, YACHNIS AT, PROKOP S. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics.* 2022 Jan;19(1):173-185. doi: 10.1007/s13311-021-01146-y. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34729690; PMCID: PMC9130398.

VAZ FNC, FERMINO BL, HASKEL MVL, WOUK J, DE FREITAS GBL, FABBRI R, MONTAGNA E, ROCHA JBT, BONINI JS. The Relationship Between Copper, Iron, and Selenium Levels and Alzheimer Disease. *Biol Trace Elem Res.* 2018 Feb;181(2):185-191. doi: 10.1007/s12011-017-1042-y. Epub 2017 May 13. PMID: 28500578.

VOSEL KA, XU JC, FOMENKO V, MIYAMOTO T, SUBERBIELLE E, KNOX JA, HO K, KIM DH, YU GQ, MUCKE L. Tau reduction prevents A β -induced axonal transport deficits by blocking activation of GSK3 β . *J Cell Biol.* 2015 May 11;209(3):419-33. doi: 10.1083/jcb.201407065. PMID: 25963821; PMCID: PMC4427789.

WALSH KB, MCKINNEY AE EHOLMES AE (2021) Menor Canabinóides: Biossíntese Molecular Farmacologia e Potencial Usos Terapêuticos. *Fronte. Farmacol.* 12:777804.DOI:10.3389/fphar.2021.777804 *Fronteira sem Farmacologia | Volume 12, 2021*DOI: 10.3389/fphar.2021.777804

WONG TH, SEELAAR H, MELHEM S, ROZEMULLER AJM, VAN SWIETEN JC. Genetic screening in early-onset Alzheimer's disease identified three novel presenilin mutations. *Neurobiol Aging.* 2020 Feb; 86:201. e9-201.e14. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.015. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30797548.

XIE L, ZHANG N, ZHANG Q, LI C, SANDHU AF, III GW, LIN S, LV P, LIU Y, WU Q, YU S. Inflammatory factors and amyloid β -induced microglial polarization promote inflammatory crosstalk with astrocytes. *Aging (Albany NY).* 2020 Nov 16;12(22):22538-22549. doi: 10.18632/aging.103663. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33196457; PMCID: PMC7746366.

YAMAMOTO A, YUE Z. Autophagy and its normal and pathogenic states in the brain." ("PKA compartmentalization links cAMP signaling and autophagy") *Annu Rev Neurosci.* 2014; 37:55-78. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014149. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24821313.

YU JT, TAN L, HARDY J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. *Annu Rev Neurosci.* 2014; 37:79-100. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014300. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24821312.

ZENARO E, PIACENTINO G, CONSTANTIN G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2017 Nov; 107:41-56. doi: 10.1016/j.nbd.2016.07.007. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27425887; PMCID: PMC5600438.