

Doenças neurodegenerativas e canabinoides: revisão narrativa

*Neurodegenerative diseases and cannabinoids:
literature review*

*Enfermedades neurodegenerativas y cannabinoides:
revisión narrativa*

Cyntia Michielin Lopes¹, Rick Wilhiam de Camargo²,
Rafael Mariano de Bitencourt³

1.Médica Veterinária. Mestre e Doutoranda em Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina. Tubarão-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2067-1314>

2.Farmacêutico. Mestre e Doutorando em Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina. Tubarão-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3045-3022>

3.Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina. Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina. Laboratório de Neurociência Comportamental (LabNeC). Tubarão-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4694-3808>

Resumo

Introdução. As doenças neurodegenerativas afetam grande parte da população no mundo, principalmente idosos. Essas patologias interrompem a função motora e cognitiva, a homeostase dos pacientes, impactando na qualidade de vida. As terapias atuais para os distúrbios neurodegenerativos têm a finalidade de aliviar os sintomas e à medida que a doença progride, a eficácia dos tratamentos farmacológicos é reduzida. **Objetivo.** Descrever sobre as principais doenças neurodegenerativas e a utilização do canabinoides como alternativa no tratamento destas patologias. **Método.** Estudo de revisão narrativa que mostra as principais doenças neurodegenerativas e a utilização dos canabinoides para o tratamento de doenças neurodegenerativas. **Resultados.** Os estudos mostraram que os derivados da *Cannabis sativa* apresentam potencial terapêutico para o tratamento das doenças neurodegenerativas devido as suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras. Os principais compostos, o canabidiol (CBD) e Tetrahydrocannabinol (THC) apresentam importante papel na neuromodulação no sistema nervoso central degenerado, minimizando os danos causados pelas doenças neurodegenerativas. **Conclusões.** Apesar da literatura apontar o potencial terapêutico dos canabinoides, ainda há incertezas sobre a qualidade dos produtos e as doses consideradas ativas, bem como de interações medicamentosas.

Unitermos. Doenças neurodegenerativas; Neuroinflamação; Canabinoides; Canabidiol

Abstract

Introduction. Neurodegenerative diseases affect a large part of the world's population, especially the elderly. These pathologies interrupt the motor and cognitive function, the homeostasis of patients, impacting the quality of life. Current therapies for neurodegenerative disorders are aimed at alleviating symptoms and as the disease progresses, the effectiveness of pharmacological treatments is reduced. **Objective.** to describe the main neurodegenerative diseases and the use of cannabinoids as an alternative in the treatment of these pathologies. **Method.** Narrative review study that shows the main neurodegenerative diseases and the use of cannabinoids for the treatment of neurodegenerative diseases. **Results.** Studies have shown that derivatives of *Cannabis sativa* have therapeutic potential for the treatment of neurodegenerative diseases due to their anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective properties. The main compounds, cannabidiol (CBD) and Tetrahydrocannabinol (THC) play an important role in neuromodulation in the degenerated central nervous system, minimizing the damage caused by neurodegenerative diseases. **Conclusions.** Despite the literature pointing

out the therapeutic potential of cannabinoids, there are still uncertainties about the quality of the products and the doses considered active, as well as drug interactions.

Keywords. Neurodegenerative diseases; Neuroinflammation; Cannabinoids; Cannabidiol

Resumen

Introducción. Las enfermedades neurodegenerativas afectan a gran parte de la población mundial, especialmente a los adultos mayores. Estas patologías interrumpen la función motora y cognitiva, la homeostasis de los pacientes, impactando en la calidad de vida. Las terapias actuales para los trastornos neurodegenerativos están dirigidas a aliviar los síntomas y, a medida que avanza la enfermedad, se reduce la eficacia de los tratamientos farmacológicos.

Objetivo. describir las principales enfermedades neurodegenerativas y el uso de los cannabinoides como alternativa en el tratamiento de estas patologías. **Método.** Estudio de revisión narrativa que muestra las principales enfermedades neurodegenerativas y el uso de cannabinoides para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. **Resultados.** Los estudios han demostrado que los derivados de Cannabis sativa tienen potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuroprotectoras. Los principales compuestos, cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC) juegan un papel importante en la neuromodulación en el sistema nervioso central degenerado, minimizando el daño causado por enfermedades neurodegenerativas. **Conclusiones.** A pesar de que la literatura señala el potencial terapéutico de los cannabinoides, aún existen incertidumbres sobre la calidad de los productos y las dosis consideradas activas, así como las interacciones medicamentosas.

Palabras clave. Enfermedades neurodegenerativas; Neuroinflamación; cannabinoides; cannabidiol

Trabalho realizado na Universidade do Sul de Santa Catarina. Tubarão-SC, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 27/03/2023

Aceito em: 21/09/2023

Endereço de correspondência: Cyntia Michielin Lopes. E-mail: cyntiamlopes01@gmail.com

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são uma causa comum e crescente de morbimortalidade mundialmente, principalmente em idosos devido ao aumento da expectativa de vida¹. O envelhecimento é um processo natural que se caracteriza por mudanças no organismo, considerado o principal fator de risco para o surgimento de doenças crônicas, resultado da relação entre o avanço da idade e o surgimento de doenças, especialmente neurológicas decorrente da perda progressiva de neurônios nas estruturas funcionais do sistema nervoso^{2,3}.

Apesar da morte de células ser um processo que ocorre como uma extensão do desenvolvimento da neurogênese no sistema nervoso central (SNC) adulto, em determinadas regiões do encéfalo os neurônios são mais suscetíveis à morte resultando em diminuição das atividades baseadas em movimento e cognição, sintomas patológicos das doenças neurodegenerativas. Este fato sugere que a suscetibilidade neuronal pode ser resultado de diferenças na eficiência metabólica intrínseca, expressão de proteínas e dinâmica morfológica associada ao microambiente em que as células residem no encéfalo⁴.

Nas doenças neurodegenerativas a morte neuronal é uma das principais características patológicas decorrente da deposição de placas neuríticas extracelulares do peptídeo β -amiloide ($A\beta$), que são neurotóxicos e podem causar neuroinflamação⁵. A neuroinflamação inclui ativação endotelial pela resposta inflamatória periférica e do SNC, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), ocasionando uma infiltração de leucócitos, aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs), ativação da micróglia e astrócitos, morte celular por apoptose e neurotransmissão alterada⁶. A neuroinflamação é um processo neuroprotetor quando dura um curto período de tempo, entretanto, quando torna-se crônica provoca danos ao SNC⁷. Portanto, esses eventos estão associados à extensa lesão neuronal tardia e, conseqüentemente, déficits neurológicos a longo prazo, especialmente danos de memória e a cognição⁸.

A neuroinflamação pode causar diversas patologias, como isquemia cerebral, esclerose múltipla, Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson, além de estar associada a transtornos como depressão e ansiedade⁷. Essas doenças afetam mais de 1% da população mundial, principalmente a população mais idosa⁹. Somente nos Estados Unidos, a doença de Parkinson afeta mais de um milhão de pessoas e aproximadamente 5,7 milhões de americanos de todas as idades vivem com DA¹⁰.

As doenças neurodegenerativas geralmente interrompem a função motora e cognitiva, a homeostase dos pacientes, impactando na qualidade de vida e reduzindo a expectativa de vida. Atualmente, as terapias para os distúrbios neurodegenerativos têm a finalidade de aliviar os sintomas e a medida que a doença progride, a eficácia dos tratamentos farmacológicos é reduzida. Como a BHE impede que quantidades significativas da maioria dos agentes administrados sistematicamente atinjam níveis terapêuticos do parênquima sem produzir toxicidade, os efeitos colaterais geralmente elevam com o aumento da dosagem da medicação¹⁰.

Neste sentido, estudos têm demonstraram que o canabidiol (CBD), fitocanabinoide derivado da planta *Cannabis sativa* tem facilidade de atravessar a BHE agindo como neurprotetor, anti-inflamatório e antioxidante¹¹. O CBD demonstrou ser bem tolerado em seres humanos, tanto na segurança como aos possíveis efeitos adversos¹², uma vez que não causa efeitos psicotomiméticos e ansiogênicos, além

de não induzir à dependência após o uso repetitivo¹³. Além disso, o CBD apresenta um amplo espectro para uso em outros tratamentos, como efeitos ansiolíticos, antipsicóticos, antidepressivos e neuroprotetores em uma variedade de distúrbios psiquiátricos e neurodegenerativos¹⁴.

Destaca-se ainda, que os canabinoides fazem parte de um grupo heterogêneo de substâncias endógenas e exógenas que exercem ações farmacológicas por meio da interação com o sistema endocanabinoide no SNC. Existem três classes de canabinoides, os fitocanabinoides, endocanabinoides e canabinoides sintéticos. Os fitocanabinoides são produzidos pelas plantas do gênero *Cannabis*, sendo os principais delta-9-THC e o CBD, entre aproximadamente 60 canabinoides encontrados na resina da planta. Apesar dos compostos da planta *Cannabis* produzirem efeitos sobre uma determinada quantidade de órgãos, incluindo o sistema imunológico e reprodutivo, os principais efeitos terapêuticos estão relacionados ao SNC, como analgesia, alteração de humor, estímulo do apetite em indivíduos tratados com quimioterapia, efeito antiemético, alterações nas atividades psicomotoras, na percepção, na cognição, na memória, bem como o controle da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla, efeito benéfico sobre o glaucoma, autismo, a ansiedade¹⁵⁻¹⁷.

Com os efeitos neuprotetor, anti-inflamatório e antioxidante dos fitocanabinoides, essa alternativa terapêutica parece ser uma possibilidade promissora no controle do desequilíbrio neuroinflamatório que leva a

distúrbios neurodegenerativos. Neste sentido, pretendeu-se, com este estudo, descrever sobre as principais doenças neurodegenerativas e a utilização dos canabinoides como alternativa no tratamento destas patologias.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão de literatura narrativa a partir de artigos publicados nas bases de dados Google Scholar, *Literatura Latino-Americana e do Caribe* (LILACS), *Scientific Library* (SciLEO) e *US National Library of Medicine* (PubMed), disponíveis na íntegra e nos idiomas português e inglês. Para a busca dos materiais foram estabelecidos os seguintes descritores associados pelo operador booleano AND: doenças neurodegenerativas e canabinoides e em inglês *neurodegenerative diseases* e *cannabinoids*.

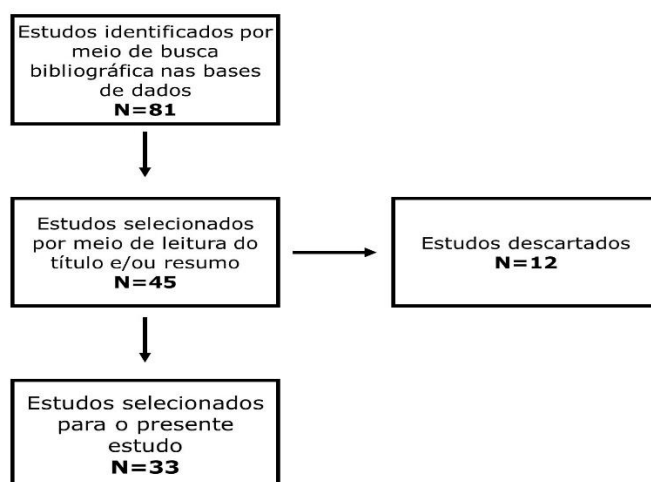
Após a busca das fontes foi realizada uma triagem por meio de leitura atenta e sistemática. Foram selecionados os materiais que continham subsídios que correspondiam ao tema, direcionando os resultados com relação ao objetivo proposto. Para tratamentos das informações dos estudos foi utilizado o método de análise de conteúdo. Este método tem o objetivo de descrever o conteúdo por meio de falas ou de textos, composto por componentes sistemáticos que proporcionam a realização de inferência de conhecimentos.

Por se tratar de um estudo de revisão de narrativa é dispensada a necessidade de submissão no Comitê de Ética em Pesquisa. Entretanto, foi respeitado os aspectos éticos como a identificação dos autores dos estudos.

RESULTADOS

Para esta revisão narrativa da literatura, foram identificados 81 artigos, dos quais, após análise dos títulos, foram selecionados 45 estudos. Destes 45 artigos previamente selecionados, foi feita uma segunda revisão com o objetivo de refinar a busca dentro da questão norteadora do presente estudo, que era, descrever o potencial dos canabinoides no tratamento de doenças neurodegenerativas. Ao analisar os resumos e textos completos destes 45 artigos, foram excluídos outros 12 artigos que não atendiam, especificamente, à questão previamente definida para esta revisão (ex.: abordavam outras questões que não especificamente as das doenças neurodegenerativas vs canabinoides). Desse modo, ao fim deste processo, foram selecionados 33 artigos para a presente revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de inclusão de artigos.



Doenças neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são aquelas que provocam a degeneração progressiva e/ou morte de neurônios de maneira irreversível. Os principais acometimentos das doenças neurodegenerativas são o comprometimento das funções motoras, fisiológicas e a capacidade cognitiva. As doenças neurodegenerativas afetam pessoas de todas as idades, mas principalmente os idosos, sendo atualmente, um dos mais importantes problemas médicos e socioeconômicos devido as causas de seu aparecimento ainda não serem conhecidos^{1,18}.

Os seres humanos nascem com aproximadamente 100 bilhões de neurônios, que ao longo do tempo alguns morrem e o organismo humano tem somente a capacidade de produzir um número pequeno de novos neurônios. A incapacidade de produzir novas células do sistema nervoso é um processo natural do envelhecimento. Entretanto, em alguns casos os neurônios degeneram ou morrem mais rápido do que o normal e, assim surgem as doenças neurodegenerativas¹⁸.

As doenças neurodegenerativas são diferentes dependendo da região onde os neurônios degeneram/morrem. Entre os diversos tipos de doenças neurodegenerativas, as principais são¹⁸:

- *Doença de Alzheimer*: córtex cerebral.
- *Doença de Parkinson*: mesencéfalo.
- *Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)*: cérebro e medula espinal.

- *Esclerose Múltipla*: cérebro e medula espinal.
- *Doença dos Pezinhos ou Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)*: sistema nervoso periférico.

Essas doenças apresentam um enorme impacto na vida profissional, social e familiar dos pacientes, pois podem ocasionar uma incapacidade total para realizarem qualquer tipo de atividade cotidiana. Um dos principais problemas das doenças neurodegenerativas é o diagnóstico tardio, que frequentemente ocorre quando o doente já perdeu mais de 50% dos seus neurônios. Além disso, por ainda não haver um tratamento curativo para essas doenças e os tratamentos existentes possuem eficácia limitada, os fatores debilitantes e as possíveis comorbidades associadas às doenças neurodegenerativas causam grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, inclusive para os familiares¹⁸.

Atualmente, a DA é a forma mais comum de doença neurodegenerativa mundialmente, representa entre 60% a 80% de todos os casos de demência, afetando aproximadamente 24 milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar de poder ocorrer em pessoas mais jovens, é principalmente uma doença de idosos, uma vez que a prevalência desta doença aumenta acentuadamente com o avançar da idade, com um aumento superior a 15 vezes entre as idades de 65 a 85 anos^{1,19,20}.

Sinais e sintomas das doenças neurodegenerativas

Os sintomas clínicos são determinados pela região anatômica que apresenta disfunção neuronal e não necessariamente pela distribuição da proteína alterada. As proteínas associadas as doenças neurodegenerativas apresentam um amplo espectro de modificações bioquímicas e podem acumular neurônios ou células gliais ou se depositar em locais extracelulares²¹.

Nas doenças neurodegenerativas, as manifestações clínicas começam com declínio cognitivo, demência e alterações nas funções cerebrais do hipocampo, córtex cerebral e sistema límbico, além de distúrbios do movimento, incluindo hiperkinética, hipocinética, disfunção do neurônio motor superior e inferior. Ocorre também demência frontotemporal, que está associada à degeneração dos lobos frontal e temporal. As áreas afetadas mostram atrofia ou atividade metabólica alterada em neuroimagem e atrofia na perda macroscópica e neuronal *post mortem* e astroglicose reativa na inspeção microscópica²¹.

A DA típica é caracterizada pelo início insidioso e progressão gradual da perda de memória em associação com outros domínios cognitivos, que conduz a perda da independência funcional. A perda da memória na DA acomete principalmente a memória episódica declarativa, ou seja, memórias autobiográficas relacionadas a eventos, tempos, lugares e emoções específicas. Os indivíduos podem perder objetos, repetir conversas ou perguntas e ter dificuldades em acompanhar datas e compromissos²².

A apresentação clínica da DA típica pode apresentar variações que provocam disfunção fora das áreas temporais mesiais, comprometendo as áreas parieto-occipital posterior, frontal, motora e de linguagem. Os sinais clínicos observados são déficits visuoperceptivos, como por exemplo para o reconhecimento de rosto, objeto e palavras; alterações de comportamento, como apatia e desinibição¹. De acordo com as áreas cerebrais afetadas, os sintomas da DA variam e a doença progride num ritmo diferente de pessoa para pessoa. As capacidades podem variar de dia para dia ou mesmo dentro do próprio dia. Essas alterações provocam estresse, fadiga e outros problemas de saúde^{18,23}.

Na Doença de Parkinson os movimentos corporais são afetados, ocasionando tremores, rigidez, movimentos corporais lentos, instabilidade postural e alterações da marcha. Trata-se de uma doença autoimune e normalmente os sintomas aparecem quando há comprometimento de 70 a 80% dos neurônios presentes na substância negra do sistema nervoso. Em condições normais, estas células produzem dopamina, que auxilia a transmitir mensagens entre as diversas áreas do cérebro que controlam o movimento corporal e, quando os níveis de dopamina se tornam baixos ocorre dificuldades no controle do tônus muscular e movimentos. Outros sintomas estão associados à Doença de Parkinson, como depressão, ansiedade, alterações do sono, perda da memória, dificuldades de mastigação e deglutição, perda do controle vesical, regulação anormal da temperatura corporal, disfunção

sexual, caibras, entorpecimento, parestesias e dores musculares^{18,24}.

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune na qual ocorre a destruição da bainha de mielina camada que ajuda na transmissão de informações ao longo do corpo. É uma doença crônica, inflamatória e degenerativa, os sintomas variam conforme o local da lesão no SNC, apresentando parestesias, alterações visuais, do equilíbrio e coordenação motora, da fala, motoras e espasticidade, urinárias, fadiga e alterações psicológicas e cognitivas. A ELA é uma doença rara na qual os neurônios motores morrem, provocando dificuldade na mobilidade articular devido a espasticidade dos músculos, tendo o paciente dificuldade de mexer as pernas e braços, mastigar, engolir, falar, respirar e tossir^{18,25,26}.

A Doença dos Pesinhos ou PAF é uma doença genética também rara que está associada a deposição de uma substância fibrilar nos nervos denominada amiloide, que afeta a sensibilidade dos estímulos nervosos, comprometendo a capacidade motora. Os sintomas dessa doença são diminuição ou perda da sensibilidade à temperatura, sensações de formigamento ou dormência, sensações de dor intensa como queimadura, tonturas, perda de peso involuntária, alterações do trânsito intestinal, dificuldades para digestão e disfunção sexual^{18,27}.

Fisiopatologia das doenças neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela disfunção progressiva de sinapses, morte de neurônios, células gliais e suas redes. Um dos principais componentes para o desencadeamento das doenças neurodegenerativas é a deposição alterada de proteínas fisiológicas no SNC, não somente os neurônios, mas também as células gliais acumulam proteínas patológicas²⁸. Essas doenças apresentam uma grande diversidade de fenótipos clínicos, entretanto, compartilham uma marca patológica comum entre elas, o acúmulo de proteínas específicas em agregados insolúveis ou entre neurônios e células gliais vulneráveis²⁹.

As principais proteínas são tau fosforilada associada a microtúbulos em emaranhados neurofibrilares e depósitos do peptídeo A β , principais características da DA. Os acúmulos neuronais de α -sinucleína em corpos de Lewy são características patológicas das doenças de Parkinson (DP). Quase todos os casos de ELA são encontrados agregados de Tar DNA-binding protein 43 (TDP43). Essas proteínas associadas as doenças neurodegenerativas são transformadas de sua conformação normal em espécies fibrilares ou multimétricas, que funcionam como moldes para levar as proteínas não patológicas a adotar uma alteração estrutural semelhante²⁹.

A classificação das doenças neurodegenerativas é baseada na apresentação clínica, regiões e tipos afetados, proteínas alteradas envolvidas no processo patológicos e etiologia se conhecida, ou seja, variações genéticas ou vias

adquiridas. A proteína A β está associada na maioria das doenças neurodegenerativas, que é clivada da proteína precursora de amiloide transmembrana; α -sinucleína uma proteína 140-aa codificada por um gene no cromossomo 4; proteína pirrônica (PrP) que é uma proteína 253-aa codificada pelo gene PrP localizado no cromossomo 20; proteína tau associada ao microtúbulo é representada por diferentes isoformas e codificada por um único gene no cromossomo 17q21; proteína de ligação ao DNA de resposta transativa 43 que é uma proteína molecular 414-aa altamente conservada codificada pelo gene TARDBP no cromossomo 1; proteínas FET que incluem a proteína 1 ao RNA do sarcoma de Ewing e o fator 15 associada à proteína de ligação a TATA³⁰.

Os aspectos patogênicos tradicionalmente aceitos das doenças neurodegenerativas incluem danos moleculares, desregulação da homeostase energética e iônica e alterações metabólicas. O conceito de proteínopatia destaca o papel dos sistemas de processamento de proteínas, como resposta proteica desdobrada e vias de eliminação de proteínas, sistema ubiquitina-proteassoma e a via autofagia-lisossomo. Um novo conceito é o espalhamento semelhante ao prion, sugere que as proteínas associadas as doenças neurodegenerativas se propagam no sistema nervoso e envolvem áreas anatômicas de maneira sequencial e hierárquica. Este conceito propõe que ocorre o dobramento incorreto de proteínas direcionado ao modelo e a propagação célula a célula de proteínas levando ao desenvolvimento de

estágios e fases de depósitos patológicos de proteínas. Deste modo, o exame de uma única área anatômica pode ser somente sugestivo da presença de determinada doença^{29,31,32}.

Os níveis conceituais de propagação de proteínas incluem basicamente quatro níveis, refletidos pela abordagem experimental para utilizar para demonstrar a disseminação, como os propagadores moleculares, teciduais, sistêmicos e infecciosos. Apesar da tendência atual seja interpretar o dano neuronal progressivo como consequência da propagação célula a célula, a hipótese clássica de vulnerabilidade seletiva sugere que a agregação de proteínas é iniciada num conjunto de neurônios que são vulneráveis a certas condições prejudiciais^{33,34}.

Sistema endocanabinoide como alvo no tratamento de doenças neurodegenerativas

O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulador comum que exerce papel no desempenho do SNC, na plasticidade sináptica e na resposta para insultos endógenos e ambientais. Este sistema é composto por receptores de canabinoides, canabinoides endógenos (endocanabinoides) e as enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides^{35,36}. Os receptores endocanabinoides foram nomeados pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (IUPHAR do inglês *International Union of Basic and Clinical Pharmacology*) conforme sua ordem de descoberta, como sendo receptor

canabinoide tipo 1 (CB1) e receptor canabinoide tipo 2 (CB2)¹⁷.

Dentre os constituintes da *Cannabis* spp., os fitocanabinoides mais abundantes são o delta-nove-tetra-hidrocanabidiol (Δ^9 -THC), canabidiol, canabinol, canabigerol e canabicromeno. Esses fitocanabinoides são lipofílicos e seus efeitos orgânicos estão relacionadas a difusão passiva e a alteração das características das membranas neuronais, mediado por receptores endocanabinoides. Portanto, os receptores canabinoides, seus receptivos ligantes endógenos e enzimas de produção, proteínas transportadoras e enzimas de degradação dos endocanabinoides foram o sistema endocanabinoide, que é um sistema neuromodulatório ubiquitário, fundamental na fisiologia básica e em aspectos comportamentais³⁷.

Os receptores canabinoides estão presentes em áreas associadas ao controle motor, resposta emocional, aprendizagem e memória, comportamentos orientados por objetivos, homeostase energética e funções cognitivas superiores. Nos órgãos e tecidos os receptores canabinoides são expressos em baixa densidade³⁷.

Os receptores CB1 estão distribuídos no organismo, principalmente nos terminais nervosos pré-sinápticos, sendo responsáveis pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides. O CB1 no SNC está ligado em áreas do controle motor, aprendizagem, memória, cognição, resposta emocional, além de serem responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos

canabinoides. Nos órgãos e tecidos periféricos, os CB1 são expressos em baixa densidade, entretanto, constituem o receptor acoplado à proteína G mais abundante no SNC do ser humano^{17,37}.

Os receptores CB2 localizam-se principalmente no sistema imunológico e em áreas específicas do SNC como a micróglia e na região pós-sináptica. Estes receptores podem estar relacionados à regulação da liberação de citocinas provenientes de células imunitárias e de migração das mesmas, diminuindo a inflamação, a percepção e modulação da dor. Estudos demonstraram que o aumento da expressão dos receptores CB2 em seres humanos diagnosticados com DA, esclerose múltipla, ELA e doença de Parkinson, indicando um padrão de resposta frente a diferentes tipos de lesão crônica no SNC associado a neuroinflamação das doenças neurodegenerativas^{15,17}.

Os receptores CB1 e CB2 são acoplados à proteína G inibitória, que inibem a atividade da adenilato ciclase diminuindo da conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato (AMP) cíclico e, conseqüentemente, diminuição da atividade da proteína quinase A (PKA), com diminuição da fosforilação de canais de potássio (K^+) e cálcio (Ca^{2+}) e aumento da saída de K^+ dos terminais pré-sinápticos. Além disso, os receptores canabinoides pós-sinápticos parecem regular a excitabilidade e a plasticidade sináptica via modulação de canais de K^+ e inibição da adenilciclase. Estes dois receptores exercem seus efeitos por

meio de múltiplos efetores intracelulares e possuem mecanismos de transdução de sinais distintos^{15,37}.

Os ligantes endógenos dos receptores CB1 e CB2 são denominados endocanabinoides e realizam a modulação de neurotransmissão, principalmente como transmissores retrógrados na maioria dos processos fisiológicos, incluindo a dor, a cognição e processos motivacionais. Os principais agonistas dos receptores CB1 e CB2 são os derivados do ácido araquidônico e os canabinoides presentes na *Cannabis sativa*^{17,38}.

Os endocabinoides derivam de precursores fosfolipídicos de membranas, sendo produzidos sob demanda, sem serem armazenados em vesículas sinápticas, nos neurônios pós-sinápticos. A síntese dos endocanabinoides ocorre pelo aumento da concentração intracelular de cálcio (Ca^{2+}), por despolarização neuronal ou mobilização dos depósitos intracelulares via estimulação de receptores acoplados a proteínas G. O sistema endocanabinoide participa da plasticidade sináptica por meio da modulação da percepção emocional e sensorial, homeostase emocional e motivacional. Portanto, exerce efeito modulatório em vias neuronais³⁷.

Fitocanabinoides como tratamento para doenças neurodegenerativas

O potencial terapêutico dos canabinoides tem sido estudado extensivamente nas últimas décadas. Apesar do uso abusivo dos *Cannabis* esteja ligado a ansiedade, ataques de

pânico, despersonalização e responsabilidade, evidências científicas sugerem que os fitocanabinoides podem ser úteis como terapêuticos³⁹. Estes compostos exercem efeitos benéficos em várias condições patológicas, como inflamação, câncer, epilepsia, além de promover ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas, efeitos sobre os distúrbios da ansiedade, do sono e do movimento, sendo recomendado para o tratamento de consequências decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doença de Parkinson e DA¹⁷.

A *Cannabis sativa* possui folhas e flores recobertas por pelos secretores que contém uma glândula que concentra grande quantidade de substâncias com uma estrutura de terpeno e fenol, não encontrada em outras plantas, sendo denominada de fitocanabinoides, que possui aproximadamente 100 componentes quimicamente relacionados. Estes pelos produzem uma resina que é conhecida como haxixe e possui mais de 400 compostos químicos, os mais conhecidos são os canabinoides, que são os componentes responsáveis pelos efeitos psicoativos e farmacológicos da planta. A principal substância produzida pela *Cannabis sativa* é o delta 9-tetraidrocanabinol (THC), que é excretada por meio do haxixe como estrutura de defesa contra a desidratação e apresenta ação herbicida¹⁷.

Dentre os constituintes não psicotomiméticos da planta *Cannabis sativa*, CBD é o principal e mais promissor³⁹, constituindo até 40% de seu extrato⁴⁰. O CBD é um ciclo-hexano que é substituído na posição 1 por um grupo metil,

por um grupo 2,6-di-hidroxi-4-pentilfenil na posição 3 e com um grupo prop-1-em-2-ilo na posição 4^{41,42}.

O CBD possui propriedades anti-inflamatórias, modulando algumas citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α)⁴³⁻⁴⁵. Além de participar da regulação do ciclo celular e das funções das células imunes⁴⁶. Outro mecanismo pelo qual o CBD realiza sua ação anti-inflamatória é mediado pela interação com o Receptor Vanilóide Transitório Tipo 1 (TRPV1). O receptor TRPV1 é um canal catiônico não seletivo, que quando ativado, permite o influxo de Ca²⁺. A ligação do CBD ao TRPV1 promove uma dessensibilização desses receptores, com consequente redução da inflamação⁴⁷.

O tipo T Ca²⁺ é outra classe de canais iônicos com os quais o CBD interage. Esses canais controlam os picos de Ca²⁺ nos neurônios, regulando a excitabilidade neuronal. A ativação desses canais ocorre devido a uma hiperpolarização das membranas dos neurônios, a qual determina um aumento da concentração de Ca²⁺ intracelular, fazendo com que os canais de Ca²⁺ do tipo T aumentem a excitabilidade dos neurônios. Esse mecanismo é observado em condições fisiopatológicas, como a epilepsia. A interação do CBD com o canal de Ca²⁺ do tipo T causa bloqueio desses canais, resultando na ação antiepiléptica⁴⁸. Além disso, o CBD também realiza atividade antioxidante potente, modulando a expressão de óxido nítrico sintase indutível e nitrotirosina, bem como, reduz a produção de EROs⁴⁹.

DISCUSSÃO

As doenças neurológicas são bastante significativas, pois comprometem a qualidade de vida dos pacientes e familiares, principalmente pela dependência de cuidados. Os idosos normalmente requerem maiores cuidados e atenção quanto aos aspectos de saúde e, no caso da presença de doenças crônicas, especialmente as neurológicas, estes indivíduos necessitam de tratamento que garantam uma sobrevida adequada³.

Ainda não existem tratamentos farmacológicos para as doenças neurodegenerativas sem efeitos colaterais a longo prazo. Neste contexto, os canabinoides surgem como uma alternativa de tratamento para essas doenças devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras. Estudos de coorte e ensaios clínicos utilizando extratos de plantas de *Cannabis* ou administração direta de folhas secas demonstraram alguns efeitos adversos em pacientes com doença de Parkinson e DA, devido à toxicidade no cérebro neurodegenerado. Fato que direcionou os pesquisadores a estudar o sistema endocanabinoide e seus componentes naturais, receptores canabinoides e ligantes, nos níveis moleculares e bioquímico, de forma a compreender seus efeitos no cérebro neurodegenerado^{50,51}.

Uma das dificuldades para a realização de pesquisas com *Cannabis* é que muitos países classificam como substância controlada e, ainda muitos países não possui regulamentação, bem como, prevê o uso somente para determinadas doenças como a esclerose múltipla. Essas

limitações impedem o progresso de pesquisas decorrente do acesso reduzido, além da resistência da realização de ensaios clínicos e, principalmente os estigmas sociais como uma das principais limitações das pesquisas⁵².

Outra limitação dos estudos, é a diversidade de fitocanabinoides encontrados na *Cannabis sativa* que podem funcionar em conjunto. Os principais componentes e mais prevalentes são o THC e CBD, que apresentam farmacodinâmicas diferentes, o que levou ao desenvolvimento de medicamentos com proporções de CBD e THC diferentes. Estudos mostraram que as formas mais acessíveis de medicamento à base de *Cannabis sativa* são os óleos de CBD, entretanto, atualmente há pouca ou nenhuma regulamentação sobre a rotulagem destes produtos^{52,53}.

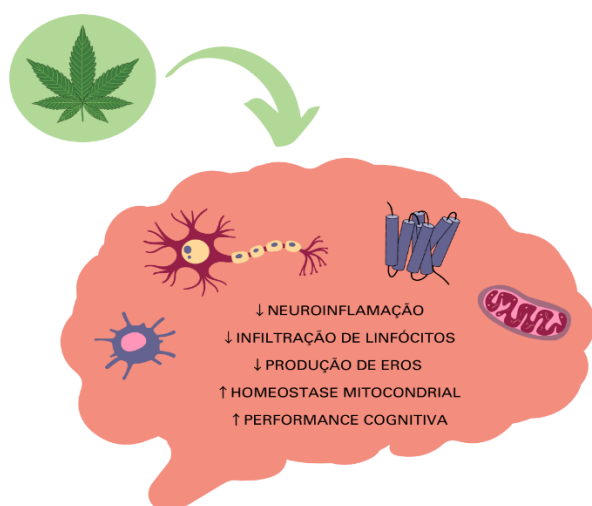
Embora, ainda se tenha preconceito com a utilização da *Cannabis* medicinal, diversos estudos têm demonstrado os benefícios desta planta para o tratamento de muitas doenças, principalmente as doenças neurodegenerativas. Portanto, é preciso a realização de mais estudos para melhor caracterização dos compostos da *Cannabis sativa*, seus efeitos isolados e em comitiva (*entourage effect*), para assim entender a dosagem adequada para os efeitos farmacoterapêuticos desejados.

CONCLUSÕES

Esta revisão é focada principalmente no papel do CBD na modulação dos processos neuroinflamatórios ligadas às doenças neurodegenerativas. O CBD isolado ou full espectro

representa um composto promissor presente na planta *Cannabis sativa* para o tratamento das doenças neurodegenerativas devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidante e neuroprotetoras (Figura 2).

Figura 2. Efeito da Cannabis sativa no tratamento de doenças neurodegenerativas.



Apesar da literatura apontar o potencial terapêutico do canabinoides, ainda há incertezas sobre a qualidade dos produtos e as doses consideradas ativas, bem como a escassez de conhecimento sobre o uso a longo prazo e de interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

1. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol 2018;10:a033118. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
2. De Marchi F, Contaldi E, Magistrelli L, Cantello R, Comi C, Mazzini L. Telehealth in Neurodegenerative Diseases: Opportunities and Challenges for Patients and Physicians. Brain Sci 2021;11:237. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020237>

3. Guedes da Paz E, De Jesus da Silva Mendes D, Nogueira Brito S, Oliveira Barbosa W. Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo. *Rev Neurocienc* 2021;29:1–11. <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.12348>
4. Chi H, Chang H-Y, Sang T-K. Neuronal Cell Death Mechanisms in Major Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 2018;19:3082. <https://doi.org/10.3390/ijms19103082>
5. Mudò G, Frinchi M, Nuzzo D, Scaduto P, Plescia F, Massenti MF, *et al.* Anti-inflammatory and cognitive effects of interferon- β 1a (IFN β 1a) in a rat model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2019;16:44. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1417-4>
6. Ghosh A, Birngruber T, Sattler W, Kroath T, Ratzer M, Sinner F, *et al.* Assessment of blood-brain barrier function and the neuroinflammatory response in the rat brain by using cerebral open flow microperfusion (cOFM). *PLoS One* 2014;9:e98143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098143>
7. Liu Y, Zhang Y, Zheng X, Fang T, Yang X, Luo X, *et al.* Galantamine improves cognition, hippocampal inflammation, and synaptic plasticity impairments induced by lipopolysaccharide in mice. *J Neuroinflamm* 2018;15:112. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1141-5>
8. Barichello T, Fortunato JJ, Vitali ÂM, Feier G, Reinke A, Moreira JCF, *et al.* Oxidative variables in the rat brain after sepsis induced by cecal ligation and perforation. *Crit Care Med* 2006;34:886-9. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000201880.50116.12>
9. Feng Y-S, Tan Z-X, Wu L-Y, Dong F, Zhang F. The involvement of NLRP3 inflammasome in the treatment of neurodegenerative diseases. *Biomed Pharmacother* 2021;138:111428. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111428>
10. Sudhakar V, Richardson RM. Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics* 2019;16:166-75. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00694-0>
11. Gurgel HLC, Lucena GGC, De Faria MD, De Azevedo Maia GL. Therapeutic use of cannabidiol: The lawsuit in the state of pernambuco, Brazil. *Saude Soc* 2019;28:283-95. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902019180812>
12. Bitencourt RM, Takahashi RN. Cannabidiol as a therapeutic alternative for post-traumatic stress disorder: From bench research to confirmation in human trials. *Front Neurosci* 2018;12:1-10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00502>
13. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev* 2016;96:1593-659. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2016>
14. Campos AC, Fogaça M V, Sonogo AB, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res* 2016;112:119-27. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.033>
15. Carvalho CR, Franco PLC, Eidt I, Hoeller AA, Walz R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *VITTALLE Rev Cienc*

- Saúde 2017;29:54-63. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6292>
- 16.Malcher-Lopes R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. Rev Biol 2014;13:43-59. <https://doi.org/10.7594/revbio.13.01.07>
- 17.Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonsoa RS. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. Rev Virtual Quim 2017;9:786-814. <http://doi.org/10.21577/1984-6835.20170049>
- 18.Gulbenkian Descobrir; Fundação Calouste. Ciência em Cena O cérebro e as doenças neurodegenerativas. 2020; 30p. https://content.gulbenkian.pt/wp-content/uploads/sites/16/2018/04/24100926/Dossie_2015_Neurodegenerativas.pdf
- 19.Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 2011;7:137-52. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>
- 20.Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:137-52. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>
- 21.Kovacs G. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice. J Clin Pathol 2019;72:725-35. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205952>
- 22.Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. Lancet 2012;380:1429-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61304-4)
- 23.Mattos EBT, Kovácsb MJ. Alzheimer's disease: The unique experience of family caregivers. Psicol USP 2020;31:1-11. <https://doi.org/10.1590/0103-6564e180023>
- 24.Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. Acta Med Port 2019;32:661. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>
- 25.Silva AS, Bromochenkel C. Esclerose Lateral Amiotrófica: Manifestações Psicológicas do Enlutar-se. Rev Lat-Am Psicol Corporal 2019;6:89-108. <https://psicorporal.emnuvens.com.br/rlapc/article/view/62>
- 26.Silva VM, Silva DF. Esclerose Múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento – Artigo de revisão. Interfaces Cient Saúde Ambient 2014;2:81-90. <https://doi.org/10.17564/2316-3798.2014v2n3p81-90>
- 27.Oliveira CR, Mendes Á, Sousa L. Health promotion in families with paramyloidosis: The role of elders with younger family members. Cad Saude Publica 2017;33:1-12. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00185515>
- 28.Kovacs GG. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. Int J Mol Sci 2016;17:189. <https://doi.org/10.3390/ijms17020189>

29. Brettschneider J, Tredici K Del, Lee VMY, Trojanowski JQ. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:109-20. <https://doi.org/10.1038/nrn3887>
30. Neumann M, Bentmann E, Dormann D, Jawaid A, DeJesus-Hernandez M, Ansorge O, *et al.* FET proteins TAF15 and EWS are selective markers that distinguish FTLD with FUS pathology from amyotrophic lateral sclerosis with FUS mutations. *Brain* 2011;134:2595-609. <https://doi.org/10.1093/brain/awr201>
31. von Bernhardi R, Eugén J. Alzheimer's disease: redox dysregulation as a common denominator for diverse pathogenic mechanisms. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:974-1031. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4082>
32. Nijholt DAT, De Kimpe L, Elfrink HL, Hoozemans JJM, Scheper W. Removing protein aggregates: the role of proteolysis in neurodegeneration. *Curr Med Chem* 2011;18:2459-76. <https://doi.org/10.2174/092986711795843236>
33. Eisele YS, Duyckaerts C. Propagation of A β pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol* 2016;131:5-25. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1516-y>
34. Walsh DM, Selkoe DJ. A critical appraisal of the pathogenic protein spread hypothesis of neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:251-60. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.13>
35. Lu H-C, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry* 2016;79:516-25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
36. Garcia A, Soria-Gomez E, Bellocchio L, Marsicano G. Cannabinoid receptor type-1: breaking the dogmas. *F1000Res* 2016;5:F1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8245.1>
37. Costa JLGP, Maia LO, Orlandi-Mattos P, Villares JC, Fernandez Esteves MA. Neurobiology of Cannabis: From the endocannabinoid system to cannabis-related disorders. *J Bras Psiquiatr* 2011;60:111-22. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>
38. Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: Novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32(SUPPL 1):7-14. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500004>
39. Soares VP, Campos AC. Evidences for the Anti-panic Actions of Cannabidiol. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:291-9. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160509123955>
40. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;367:3364-78. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0389>
41. Silvestro S, Mammà S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules* 2019;24:1459.

<https://doi.org/10.3390/molecules24081459>

42.Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* 2015;12:699-730.

<https://doi.org/10.1007/s13311-015-0377-3>

43.Souares RZ, Vuolo F, Dall'Igna DM, Michels M, Crippa JAS, Hallak JEC, *et al.* Evaluation of the role of the cannabidiol system in an animal model of ischemia/reperfusion kidney injury. *Rev Bras Ter intensiva* 2015;27:383-9. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150064>

44.González-García C, Torres IM, García-Hernández R, Campos-Ruiz L, Esparragoza LR, Coronado MJ, *et al.* Mechanisms of action of cannabidiol in adoptively transferred experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol* 2017;298:57-67.

<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.08.017>

45.Castillo A, Tolón MR, Fernández-Ruiz J, Romero J, Martínez-Orgado J. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic-ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine receptors. *Neurobiol Dis* 2010;37:434-40.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.10.023>

46.Jean-Gilles L, Gran B, Constantinescu CS. Interaction between cytokines, cannabinoids and the nervous system. *Immunobiology* 2010;215:606-10. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.12.006>

47.Rajan TS, Giacoppo S, Iori R, De Nicola GR, Grassi G, Pollastro F, *et al.* Anti-inflammatory and antioxidant effects of a combination of cannabidiol and moringin in LPS-stimulated macrophages. *Fitoterapia* 2016;112:104-15. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.05.008>

48.Catterall WA. Forty Years of Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Epilepsy. *Neurochem Res* 2017;42:2495-504.

<https://doi.org/10.1007/s11064-017-2314-9>

49.Esposito G, De Filippis D, Maiuri MC, De Stefano D, Carnuccio R, Iuvone T. Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in β -amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF- κ B involvement. *Neurosci Lett* 2006;399:91-5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.01.047>

50.Coaray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol* 2020;57:4878-90.

<https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>

51.Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2017;142:624-48. <https://doi.org/10.1111/jnc.14098>

52.Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology* 2022;107:131-49. <https://doi.org/10.1159/000521683>

53.Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci* 2022; 23:3344. <https://doi.org/10.3390/ijms23063344>