

O POTENCIAL TERAPÊUTICO NEUROLÓGICO DOS COMPONENTES DA *Cannabis sativa*

NEUROLOGICAL THERAPEUTIC POTENCIAL OF *Cannabis sativa* COMPONENTS

MARIA FERNANDA SAMPAIO¹, PEDRO HENRIQUE CORREIA AZEVEDO¹, PEDRO FRANCISCO LUCENA¹, PEDRO SOARES PORTO¹, VICTOR DECAT GONÇALVES¹, VINICIUS BAPTISTA¹, LAMARA LAGUARDIA VALENTE ROCHA^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais; 2. Professora Doutora, Disciplina de Patologia Geral do curso de medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

* Rua Conde de Linhares 678 apto 101, Cidade Jardim, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30380030. lamara.laguardia@gmail.com

Recebido em 01/10/2020. Aceito para publicação em 04/11/2020

RESUMO

INTRODUÇÃO: A *Cannabis sativa* é composta, essencialmente, por duas substâncias: tetrahydrocannabidiol (THC) e canabidiol (CBD) e o seu uso como medicamento vem sendo estudado desde o século XX. No entanto, o seu estigma social torna difícil o seu estudo. **OBJETIVO:** Revisar artigos abordando o uso da *Cannabis sativa* e de seus componentes no tratamento de doenças neurológicas (Depressão, Alzheimer, Epilepsia e dores crônicas), discutindo seu mecanismo de ação, seu potencial terapêutico, suas perspectivas futuras e analisando a sua eficácia em diferentes estudos. **MÉTODOS:** Revisão literária integrativa de artigos dos bancos de dados SciELO e PubMed, utilizando como palavras-chaves os termos “canabidiol”, “THC” e “Doenças Neurológicas”. Foram analisados artigos publicados entre 1990 e 2020, em inglês e em português. **RESULTADOS:** Os estudos mostraram que os componentes da *Cannabis sativa* possuem alto potencial terapêutico nas doenças neurológicas supracitadas, uma vez que a suas administrações diminuem a intensidade dos sintomas a nível animal, celular e humano. **CONCLUSÃO:** Foi esclarecido o perfil terapêutico dos canabinoides, descrevendo seus mecanismos de ação juntamente de seus tempo-efeito, de suas restrições por agências reguladoras, de suas doses administradas e de seus possíveis efeitos colaterais. Logo, foi constatado que esses compostos promovem efeitos ansiolíticos e euforizantes, analgesia, ações anticonvulsivante e anti-apoptótica, sendo benéficos para o tratamento de doenças neurológicas. Porém, ainda são necessários estudos completos, principalmente, acerca dos perfis químicos, das dosagens e dos efeitos colaterais do uso dessas substâncias e suas desassociações com a forma recreativa da *Cannabis sativa* para tornarem-se medicamentos no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Canabidiol, THC, Alzheimer, potencial terapêutico, Cannabis.

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Cannabis sativa* is essentially composed of two substances: tetrahydrocannabidiol (THC) and cannabidiol (CBD) and its use as a medicine has been studied since the twentieth century. However, its social stigma makes it a controversial topic. **OBJECTIVES:** o review articles addressing the use of *Cannabis sativa* and its components in

the treatment of neurological disorders (Depression, Alzheimer, Epilepsy and Chronic Pain), discussing its mechanism of treatment, action, its therapeutic potential and future perspectives analyzing its effectiveness in different studies. **METHODS:** Integrative literary review of articles from the SciELO and PubMed databases, using the keywords “cannabidiol”, “THC” and “neurological disorders”. We analyzed articles published between 1990 and 2020, in English and Portuguese. **RESULTS:** Studies have shown that the components of *Cannabis sativa* have high therapeutic potential in the mentioned neurological diseases, since their administration decreases the intensity of symptoms at animal, cellular and human levels. **CONCLUSION:** The therapeutic profile of cannabinoids has been clarified, describing their mechanisms of action along with their time-effect, restriction by regulatory agencies, their administered doses and their possible side effects. Therefore, it was found that these compounds promote anxiolytic and euphoric effects, analgesia, anticonvulsant and anti-apoptotic actions, being beneficial for neurological diseases. However, complete studies are still needed, mainly about the chemical profiles, dosages and side effects of the use of these substances and their disassociation with the recreational form of *Cannabis sativa* to become medicines in Brazil.

KEYWORDS: Cannabidiol, THC, Alzheimer, therapeutic potential, Cannabis.

1. INTRODUÇÃO

Canabidiol - história e estrutura

O canabidiol (CBD) é a substância mais abundante dentre as encontradas na *Cannabis sativa*, representando cerca de 40% de seus extratos. Em relação à comercialização, o CBD, geralmente, é vendido em forma de um óleo extraído da planta, por meio de um processo artesanal. O composto é insolúvel em água, porém solúvel em solventes orgânicos como o pentano. Além disso, à temperatura ambiente, a substância é um sólido cristalino incolor, e, em meios fortemente básicos e à presença de ar, ela é oxidada para uma quinona. Em condições ácidas, o CBD cicliza para THC (delta-9-tetrahydrocannabidiol), que é o principal canabinoide psicoativo na maconha.

Com o desenvolvimento de pesquisas sobre seu uso para tratamento dos sintomas de diversas doenças, a

Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) reconheceu o potencial do Canabidiol para tratamentos e o colocou na lista de substâncias controladas, liberando sua importação, e sua utilização por laboratórios, visando ao aprofundamento dos estudos sobre o tema, e autorizando o seu uso terapêutico em janeiro de 2015. Também, é possível comprá-lo com um nível maior de processamento, mas medicamentos específicos precisam de autorização individual da Anvisa. Sendo assim, o primeiro desses a ser aprovado foi o Mevatyl, indicado no tratamento de esclerose múltipla. Desde 2015, os produtos derivados da maconha foram prescritos por mais 800 médicos brasileiros, o que, além dessa prescrição, requerem a solicitação, por cada paciente, da liberação junto à Anvisa para adquirir o medicamento, sendo isso realizado, até o ano de 2018, por 4.617 brasileiros.

Tratamentos de doenças neurológicas com o canabidiol

A planta *Cannabis sativa* vem sendo utilizada para fins medicinais há milhares de anos. Desde 2.700 a. C., na China, já se utiliza esse recurso para tratar doenças e distúrbios, como a constipação intestinal, as dores, a Malária, a expectoração, a Epilepsia e a Tuberculose. Já na Índia, antes de 1.000 a. C., essa planta era administrada como hipnótico e como ansiolítico, ambos os efeitos para o tratamento da ansiedade. Mais recentemente, no século XX, extratos da *Cannabis* começaram a ser comercializados na Europa e nos Estados Unidos para o tratamento de distúrbios mentais.

Apenas na década de 60, com o avanço da tecnologia, o professor Raphael Mechoulam isolou os componentes da planta e descobriu a existência do canabidiol (CBD), observando, também, a sua ausência de propriedades psicoativas. Já, em 1988, Allyn Howlet e William DeWane repararam a existência de receptores para CBD em humanos e, sendo isso, um grande passo para a descoberta dos endocanabinoides, produzidos endogenamente.

O THC, por ser um composto com propriedades psicoativas, apresenta ainda mais obstáculos, quando se comparado ao canabidiol, em relação à sua progressão de estudos e ao seu desenvolvimento terapêutico. Porém, nesses últimos, pesquisas com THC e pesquisas avaliando seu potencial terapêutico para doenças neurológicas, como a epilepsia e o Alzheimer, motivam o maior desenvolvimento de estudos e a quebras de paradigmas antes já estabelecidos em relação aos compostos da *Cannabis Sativa*.

Tendo em vista a variedade de atuação dos canabinoides e seu passado como planta medicinal, hoje o CBD vem sendo pesquisado e aplicado no tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, de inflamação, de dores e de bem-estar. A atuação dos canabinoides é por meio da proteína G transmembrana, sendo capaz de inibir a liberação de glutamato, de acetilcolina e de dopamina. Dessa forma, tem a capacidade de modular a atividade neuronal no encéfalo.

Como dito anteriormente, o organismo humano

produz os endocanabinoides, sendo o local desse processo, os dendritos dos neurônios que os liberam em resposta a atividade sináptica excitatória. Também, a liberação de neurotransmissores em terminais gabaérgicos e glutamatérgicos é inibida, causando efeitos parassimpáticos. Já, o canabidiol exógeno, extraído da *Cannabis sativa*, age sobre os receptores CB1, presentes nos núcleos da base, no cerebelo, no córtex frontal e na região límbica e sobre os receptores CB2, mais periféricos.

Em relação ao uso de CBD, ele pode ser recomendado para o tratamento de diversas doenças. Na epilepsia a utilização é devida ao fato de o canabidiol possuir efeitos antiepilépticos e de ter a capacidade de reduzir as crises convulsivas, que são comuns entre os pacientes com esse tipo de doença. Já no Alzheimer, o CBD tem a capacidade de reduzir o acúmulo de beta-amiloide e a inflamação do cérebro que ocorre nessa doença. Além disso, essa substância vem sendo estudada para a sua utilização no tratamento de depressão, visto que, em testes já realizados, foram observados, após suas aplicações, um rápido aumento nos níveis de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), uma neurotrofina importante para a sobrevivência neuronal e neurogênese (processo de formação de novos neurônios), e uma maior sinaptogênese no córtex pré-frontal dos animais. Por fim, apesar de existirem estudos para diversas patologias, essas são as principais doenças em que o tratamento com CBD é utilizado.

Com base no exposto, o objetivo do presente estudo é revisar artigos abordando o uso da *Cannabis sativa* e dos seus componentes no tratamento de doenças neurológicas (Depressão, Alzheimer, Epilepsia e dores crônicas), discutindo seu mecanismo de ação, seu potencial terapêutico, suas perspectivas futuras e analisando a sua eficácia em diferentes estudos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados scielo, Google acadêmico, Springer, MedLine e PubMed, no período entre 1990 e 2020. As palavras-chave utilizadas foram “canabidiol”, “THC”, “doenças neurológicas” e suas correspondentes em inglês. Foram critérios de exclusão: artigos publicados antes de 1965. Os idiomas selecionados para pesquisa foram, essencialmente, o inglês e o português.

Sobre o tipo de estudo, foram selecionados Relatos de Caso, Estudo Aberto, Ensaio Clínico e Revisão Literária. Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados, aproximadamente, 588 artigos. Após a leitura do título dos artigos, notou-se que alguns deles não preenchiam os critérios desse estudo e que outros se repetiam nas diferentes bases.

Posteriormente, houve a leitura na íntegra de determinados artigos selecionados que preenchiam os critérios inicialmente propostos e que correspondiam ao tema do trabalho. Com base naqueles que possuíam citações bibliográficas mais relevantes, e suporte de meios testados e comprovados cientificamente,

escolheram-se alguns desses para constituir o referencial teórico do trabalho, utilizando de uma matriz de análise presente na discussão desse artigo. (Tabela 2)

Tabela 1. Principais referenciais teóricos utilizados nesta obra.

Autor/Ano	Título	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
Wotjak <i>et al.</i> (2010)	Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e de depressão?	Revisão de literatura	Revisar o sistema endocanabinoide e as respectivas estratégias de intervenções farmacológicas.	Experimentos com modelos animais sugerem que drogas que facilitam a ação dos endocanabinoides podem representar uma nova estratégia para o tratamento de transtornos de ansiedade e de depressão.
Sales <i>et al.</i> (2018)	Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex	Ensaio Clínico com ratos e camundongos n=367	Encontrar fármacos com potencial antidepressivo que atuem mais rápido no tratamento, diminuindo o período de latência encontrado nos antidepressivos convencionais.	O tratamento com canabidiol induz efeitos rápidos e sustentados, até 7 dias após uma única administração, em animais submetidos a diferentes modelos de depressão (incluindo modelos de estresse e modelos de susceptibilidade genética).
Sales <i>et al.</i> (2018)	Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels	Ensaio Clínico n=367	Avaliar se o canabidiol seria eficaz para o tratamento de pacientes que não respondem à terapia convencional ou, se associado à antidepressivos, há melhora dos sintomas.	O tratamento combinado de canabidiol com inibidores da recaptação de serotonina permite que aqueles sejam usados em menores doses, possivelmente diminuindo os seus efeitos adversos, mas mantendo o efeito terapêutico observado em doses maiores.
Devinsky <i>et al.</i> (2016)	Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label international trial	Ensaio clínico aleatorizado	Provar que fármacos à base de canabidiol (Epidiolex) tem efeito redutor nas crises epiléticas de pacientes resistentes aos outros tratamentos.	Os primeiros 23 pacientes, cuja média de idade foi de 10 anos, demonstraram que 39% dos pacientes tiveram redução de 50,5% de suas crises. Também, obtiveram controle total das crises, apenas 3 dos 9 pacientes com síndrome de Dravet (um tipo de epilepsia muito grave da infância) e 1 dos 14 pacientes com outras formas de epilepsia.
Thiele <i>et al.</i> (2018)	Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome	Caso controle randomizado	Determinar a eficácia do canabidiol na redução das convulsões em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut.	Houve uma redução de 43,9% nas convulsões dos pacientes que utilizaram canabidiol e de 21,8% nas convulsões dos que utilizaram placebo.
Esposito G. <i>et al.</i> (2013)	Cannabidiol Reduces A β -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR γ Involvement.	Estudo Observacional Descritivo	Avaliar se o canabidiol reduz a neuroinflamação promovida pelo acúmulo de corpos beta-amiloide e se o CBD promove a neurogênese hipocampal por meio do envolvimento de PPAR γ .	CBD foi capaz de ativar seletivamente PPAR-g (fatores de transcrição), que promove a ubiquitinação de APP (proteína precursora de amiloide) e, consequentemente, reduz a concentração de corpos beta amiloide.
Libro <i>et al.</i> (2016)	Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells	Estudo Experimental	Avaliar se o CBD consegue modular a expressão de genes relacionados ao Alzheimer em células-tronco mesenquimais.	CBD estimula um "downregulation" de genes relacionados à doença de Alzheimer, principalmente o gene GSK3beta.
Cheng <i>et al.</i> (2014)	Long-Term Cannabidiol Treatment Prevents the Development of Social Recognition Memory Deficits in Alzheimer's Disease Transgenic Mice.	Ensaio Clínico com ratos	Avaliar se o canabidiol altera o comportamento e a memória espacial dos ratos, podendo ser um método terapêutico para o Alzheimer	Melhora das interações sociais dos ratos e uma melhora da memória espacial, sem afetar ansiedade e a memória relacionada aos medos
Sherelle L. Casey and Christopher W. Vaughan (2018)	Plant-Based Cannabinoids for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain	Metanálise	Provas evidencias clinicas do uso do canabidiol em sintomas de dores neuropaticas	A eficácia no tratamento sugere que a eficácia e limitada pelo efeitos colaterais do THC

Fonte: Sampaio *et al.*

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

O mecanismo de ação dos canabinoides no tratamento de doenças

A descoberta do sistema endocanabinoide, em ratos e, posteriormente, em humanos, motivou ainda mais o desenvolvimento de estudos com o THC e com o canabidiol em relação aos seus potenciais terapêuticos. Os estudos, porém, ainda são recentes e enfrentam muitos obstáculos em relação à regulamentação da *Cannabis Sativa* e aos estigmas associados. Entretanto, as perspectivas futuras do uso desses princípios ativos no tratamento de doenças são positivas, como demonstram estudos sobre a relação desses compostos com a depressão, com o Alzheimer, com a Epilepsia e com as dores crônicas.

Depressão

A depressão é um transtorno comum em todo o mundo: estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram com ele. A condição é diferente das flutuações usuais de humor e das respostas emocionais de curta duração para os desafios da vida cotidiana. Especialmente, quando de longa duração e quando de intensidade moderada ou grave, a depressão pode se tornar uma crítica condição de saúde, de modo a gerar no indivíduo um grande sofrimento e uma disfunção nos seus meios sociais, sendo, na pior das hipóteses, possível o suicídio. Assim, cerca de 800 mil pessoas morrem devido ao suicídio a cada ano - sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos, segundo a Organização Pan-Americana de Saúde¹.

De acordo com o estudo epidemiológico a prevalência de depressão ao longo da vida, no Brasil, está em torno de 15,5%. Segundo a OMS, a prevalência da mesma especificação na rede de atenção primária de saúde é 10,4%, isolada ou associada a algum transtorno físico².

Em relação a sua fisiopatologia, a depressão maior tem sido relacionada com danos na via de sinalização que controla a neuroplasticidade e a sobrevivência celular e com a diminuição do número e do tamanho de células nervosas no hipocampo. A recorrência ou persistência da doença e a falta de tratamento antidepressivo podem favorecer a diminuição gradual do volume hipocampal, o que, por sua vez, pode explicar os problemas de memória de alguns pacientes, e os vários outros sintomas do transtorno. Também, alterações no sistema de dopamina estriatal podem estar relacionadas à anedonia apresentada por muitos pacientes³.

Diante dos avanços nos conhecimentos do mecanismo da depressão, tornou-se possível uma maior produção de fármacos antidepressivos que, hoje em dia, são comercializados em larga escala e possuem grande efetividade. Porém, como destaca o professor Francisco Silveira Guimarães, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP, os antidepressivos disponíveis no mercado obtêm resultados em cerca de

60% dos pacientes, de modo que, em cerca de 40% restantes, há a ausência de um tratamento adequado, mesmo após tentarem diversas opções por vários meses, o que evidencia a necessidade de encontrar novos tratamentos, com melhor potencial terapêutico⁴.

As primeiras classes de antidepressivos tinham como finalidade reestabelecer os níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos, porém não levando em consideração a morte celular programada. Atualmente, os efeitos dos antidepressivos sobre a morte celular programada tem sido objeto de intensa pesquisa, visando um aumento na sobrevivência celular e uma maior resistência à apoptose³.

Diante dos fatores apresentados, o Canabidiol (CBD), um componente não-psicomimético da *Cannabis sativa*, de acordo com pesquisas realizadas recentemente, tornou-se um promissor composto, uma vez que apresenta um largo potencial terapêutico em modelos pré-clínicos e humanos, apesar de que as propriedades antidepressivas do CBD ainda não foram completamente investigadas. Porém, foi destacado em uma pesquisa que submeteu 367 animais a diferentes modelos de depressão, com uma parte desses recebendo injeção de canabidiol (com dosagens de 7, 10 e 30 mg/kg) em solução salina, e a outra parte recebendo apenas a solução salina, que o tratamento com o canabidiol induz efeitos rápidos e sustentados, que permanecem até 7 dias após uma única administração. E, ao estudarem os mecanismos envolvidos nessa observação, observaram-se um aumento da expressão da sinaptofisina e da PSD95 no córtex pré-frontal medial, além de níveis elevados de BDNF tanto nessa mesma área, quanto no hipocampo. A PSD95 (Postsynaptic density protein) é uma proteína codificada pelo gene *DLG4* nos humanos, que se caracteriza por ser a principal proteína presente na densidade pós-sináptica excitatória e uma potente reguladora da força sináptica. Portanto, diante desse potencial sináptico, o aumento de PSD95 é associado ao efeito antidepressivo³.

Já o BDNF é uma neurofina, ou seja, pertence à família de proteínas que promovem a diferenciação e sobrevivência de neurônios e que participam na modulação da transmissão e na plasticidade sináptica. A redução dos níveis de BDNF em pacientes deprimidos está associada à gravidade da depressão, sendo que após a exposição do estresse crônico, ocorre diminuição dos níveis de BDNF e também de outras neurotrofinas. Consequentemente há redução da neurogênese, diminuição da formação dendrítica e aumento da vulnerabilidade celular³.

Também, o BDNF, ao se ligar no receptor tirosina quinase (trkB), sofre dimerização e autofosforilação. Assim, isso gera a ativação de cascatas de sinalização, tais como a MAPK / ERK e a PI3-kinase/Akt cascata quinase. Em relação ao CREB, ele é um alvo a jusante desse mecanismo, já que esse componente é responsável pela transcrição de um número de genes que promovem a resistência celular, incluindo o Bcl-2, que por meio da inibição da liberação do citocromo C,

garante um efeito antiapoptótico, processo o qual pode ser demonstrado pela Figura 1.

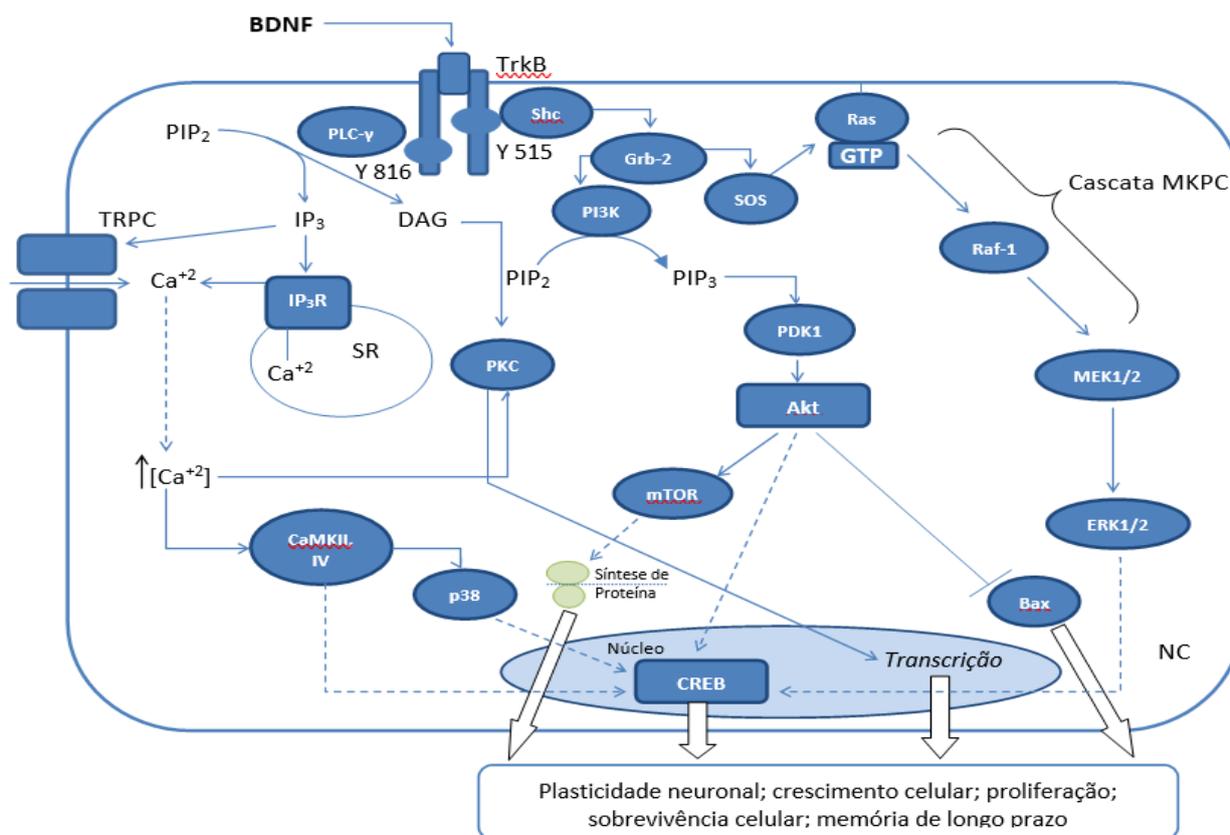


Figura 1. Cascata de sinalização do BDNF. **Fonte:** adaptado da obra “Targeted delivery of brain-delivery neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness”⁵.

A função antiapoptótica é de grande importância para o mecanismo da depressão, pois, nessa doença, há a redução do número de células gliais por apoptose (células abundantes no SNC que são essenciais à atividade dos neurônios, através do fornecimento de glicose e oxigênio), o que pode ser perceptível pela ausência de marca inflamatória. Portanto, são evidentes as alterações exercidas pelo canabidiol e como elas são capazes de exercer um efeito antidepressivo, porém, seus mecanismos ainda não são bem elucidados.

Epilepsia

A Epilepsia é um distúrbio cerebral mais comum na clínica neurológica e, normalmente, causado pela predisposição permanente do cérebro em gerar crises epiléticas espontâneas, que são causadas por uma disfunção temporária de um conjunto de neurônios que tornam-se hiperexcitados. Dessa forma, essa disfunção pode ocorrer em um local específico do cérebro ou pode irradiar-se para outras regiões encefálicas, gerando perda de consciência. As principais causas da Epilepsia são a anomalia cerebral durante o desenvolvimento, o traumatismo craniano, as hemorragias, a anóxia durante o parto, os tumores, a infecção cerebral, as crises prolongadas e as crises febris.

A fisiopatologia da Epilepsia ainda não é muito definida, mas pesquisadores indicam que as principais causas da doença são a diminuição do neurotransmissor GABA (principal inibidor do sistema nervoso), a diminuição da ativação dos receptores NMDA (permitem o influxo indeterminado de alguns íons e o efluxo de potássio), causando um aumento dos potenciais pós-sinápticos excitatórios, e, por fim, a queda da ação de moduladores, como a adrenalina e a noradrenalina (causam uma diminuição do tempo em que os canais de sódio ficam impossibilitados de abrir pelo fato de ter ocorrido uma hiperpolarização, permitindo que a célula possa despolarizar mais vezes no mesmo tempo)⁶.

É certo que cerca de 50 milhões de pessoas sofrem de Epilepsia com crises ativas, necessitando de tratamento e 30% desses pacientes apresentam crises sem resposta ao tratamento medicamentoso disponível no mercado (epilepsia refratária). Pelo fato do tratamento com alguns desses pacientes não ter um desfecho positivo, alguns países já liberam a utilização do canabidiol, composto que, segundo diversos estudos, é extremamente efetivo para esse tipo de caso.

Majoritariamente, três tipos de síndromes apresentam casos de crises refratárias. A primeira é a Síndrome de Dravet em que ocorrem contrações musculares involuntárias e convulsões que causam atraso de linguagem, ataxia e hiperreflexia. A segunda dessas síndromes é a de Lennox-Gastaut, que é

caracterizada por desenvolvimento de retardo mental. Seguindo adiante, a terceira síndrome é a de Doose, sendo ela um tipo de Epilepsia em que as crises geram redução do desenvolvimento neuronal, ataxia e retardo mental.

Com relação à farmacologia, os medicamentos para tratar as convulsões devem elevar o tônus inibitório, causando, assim, uma redução da excitabilidade do tecido nervoso do encéfalo. A *Cannabis sativa*, mais conhecida como “maconha”, tem como ação justamente essa elevação do tônus inibitório por meio de dois de seus componentes que são o Tetrahidrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD). O THC é o principal psicoativo da maconha e tem efeito agonista nos receptores cannabidioides 1 (CB1), localizados principalmente no encéfalo, e efeito parcialmente agonista nos receptores cannabidioides 2 (CB2), localizados em células imunes e hematopoiéticas. Os receptores CB1 estão especificamente nos neurônios inibitórios produtores do neurotransmissor GABA e nos neurônios excitatórios produtores de glutamato, estando esses receptores acoplados à proteína G (localizada na membrana plasmática). A ligação de endocannabinol (endógeno) ou THC (exógeno) geram o bloqueio da enzima adenilato ciclase, provocando a redução do AMP cíclico e a inibição dos canais de cálcio. A falta de cálcio intracelular impede a liberação das vesículas em que estão armazenados os neurotransmissores (GABA e Glutamato, majoritariamente)⁶.

Já, a produção de endocannabinol ocorre nos corpos e nos dendritos neuronais em resposta ao influxo de cálcio, causado pelo glutamato ou pelo GABA. Assim, nota-se que o excesso de neurotransmissores gera a produção de compostos inibitórios, como o endocannabinol, por meio da ativação de fosfolipases que convertem os fosfolípidos nesse composto para que uma hiperexcitabilidade neuronal seja evitada.

Com relação ao CBD (canabidiol), ele apresenta baixa afinidade pelo CB1, atuando como agonista inverso no receptor CB2. Embora o mecanismo de ação do CBD não seja completamente esclarecido, é provável que esse componente interaja com receptores específicos, tal como o THC, além de facilitar a sinalização dos endocanabinoides por intermédio do bloqueio da recaptção ou por hidrólise enzimática da anandamida.

Os primeiros estudos acerca dos efeitos anticonvulsivantes provenientes do CBD foram realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), na Escola Paulista de Medicina a partir de 1975. Os efeitos benéficos contra convulsões foram observados, primeiramente, em ratos e, secundamente, em pacientes. No estudo clínico principal, oito pacientes foram tratados com doses diárias de CBD (200 a 300 mg/dia por quatro meses), dos quais, quatro indivíduos apresentaram-se livres de convulsões, três indivíduos manifestaram uma melhora parcial e apenas um indivíduo não apresentou resposta ao tratamento. Considerando os efeitos adversos, um único foi relatado (sonolência) durante o tratamento com

CBD, e efeitos tóxicos significativos não foram observados. A ausência da toxicidade foi analisada através de exames de sangue, de urina, da análise da atividade elétrica e cerebral (ECG e EEG), de exames clínicos e neurológicos.

Um estudo realizado por Orrin Devinsky, professor da New York University School of Medicine, envolvendo crianças e adultos jovens acometidos por crises epilépticas farmacorresistentes, visava analisar efetivamente os resultados do uso do CBD no tratamento de epilepsia. Inicialmente, todos os pacientes foram observados por quatro semanas com o(s) medicamento(s) que já faziam uso (linha de base), passando, logo após esse período, a receber o CBD (5 a 20 mg/kg/dia) por pelo menos doze semanas em combinação à medicação utilizada (linha de base). A redução dos episódios de crises no terceiro mês, comparando com o mês inicial, chegou a 44%, sendo que em 15% dos pacientes, houve o fim das crises⁷.

As pesquisas clínicas realizadas até o presente momento indicam segurança e eficácia no uso terapêutico do CBD, podendo ele se tornar o primeiro canabinoide aplicado no tratamento da Epilepsia. Contudo, as informações advindas de estudos clínicos controlados, principalmente estudos farmacocinéticos, ainda permanecem insuficientes, impossibilitando a determinação das doses ideais.

Com relação a perspectiva futura do uso de canabidiol para doenças como a Epilepsia, o Conselho Federal de Medicina autorizou neurocirurgiões e psiquiatras a prescreverem medicamentos à base de canabidiol para crianças e para adolescentes em que o tratamento convencional não surgiu efeito. A importação do produto só pode ser realizada com a autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o que pode ser um entrave pois existem regras muito rigorosas com relação à substâncias oriundas da *Cannabis sativa*.

Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e fatal, causada por mutações nos genes APP, apoE, PSEN1 e PSEN2. A patologia é mais prevalente em idosos e amplamente associada ao estresse oxidativo devido à ação de agregados do peptídeo beta-amiloide (beta-A), que se depositam no parênquima cerebral⁸.

Em condições normais, o beta-A se encontra em baixas concentrações no sistema nervoso central, no entanto, problemas na sua depuração e aumentos na produção de peptídeo 10 podem levar ao seu acúmulo. Como consequência, pode haver uma neuroinflamação, diminuindo a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), e assim, prejudicando o transporte de vitaminas, de eletrólitos e de nutrientes fundamentais para o bom funcionamento do encéfalo⁹.

Ademais, há morte neuronal (principalmente no hipocampo) e contração das artérias cerebrais devido à liberação de citocinas inflamatórias, estimuladas pela formação de placas senis, caracterizadas pelo acúmulo

de beta-A nas paredes de vasos sanguíneos, prejudicando, então, a chegada de nutrientes ao encéfalo. Como resultado, há o aparecimento dos sintomas típicos da doença, que são a perda de memória, as deficiências cognitivas, as alterações comportamentais e a dificuldade para realizar tarefas básicas do cotidiano. Vale ressaltar que a DA é a causa mais comum de demência na idade avançada.

Atualmente, confia-se muito no potencial do canabidiol (CBD) para o tratamento dessa doença devido a resultados aos níveis animal e celular. No artigo de FILHO et al (2019), foi citado um estudo experimental realizado por CHENG D. et al (2014), no qual foram testados os efeitos do canabidiol em ratos transgênicos que apresentavam alterações comportamentais, perda neurológica e deposição de placas senis. Nos animais, foram administrados 20 mg/kg de CBD a partir dos seis meses de idade durante oito semanas. Após as dosagens, observou-se uma melhora das interações sociais e da memória espacial dos ratos, sem afetar a ansiedade e a memória relacionada aos medos^{10,11}.

LIBRO et al realizou, em 2016, um estudo envolvendo duas culturas de células-tronco mesenquimais, sendo uma delas o grupo controle e a outra o grupo experimental, sendo que esse último recebeu um pré-tratamento de 5 µM de CBD por 24 horas. Nesse, foi possível observar, por meio de imunohistoquímico, um “*down regulation*” de genes relacionados à doença de Alzheimer, como o gene GSK3beta, que também está relacionado à patogênese da DA¹².

Foi realizado um estudo observacional descritivo em que foi utilizado CBD em concentração de 10-9 a 10-6 M em 24 horas em uma cultura de células neuronais SHSY5Y. Posteriormente, ocorreu uma observação em imunofluorescência, na qual os resultados revelaram que o CBD foi capaz de ativar seletivamente PPAR-g (fatores de transcrição), que promove a ubiquitinação de APP (proteína precursora de amiloide) e, consequentemente, reduz a concentração de corpos beta amiloide. Assim, conclui-se que o CBD possui efeito neuroprotetivo e antiapoptótico, o que favorece a sobrevivência neuronal¹³.

Esses benefícios estimulados pelo CBD decorrem da sua capacidade de ativar o sistema endocanabinoide, por meio da sua interação com os receptores CBD1 e CBD2. A ligação com esses receptores irá desencadear uma cascata de sinalização intracelular resultando tanto na inibições da adenilato ciclase e dos canais de cálcio dependentes de voltagem, como também nas ativações dos canais de potássio e das proteínas quinase ativadas por mitógenos (MAP quinases)⁶. Dessa forma, são ativadas as funções anti-inflamatórias, anti-apoptóticas, neuroprotetivas e antioxidantes do CBD, que inibem a hiperfosforilação do peptídeo beta-A. Além disso, o CBD é capaz de estimular a síntese de neurônios na região do hipocampo, associada à memória e ao aprendizado. Em humanos, entretanto, são mais comuns os estudos envolvendo o tetrahydrocannabinol (THC), e

torna evidente a necessidade da ampliação dos estudos acerca do CBD.

Dores Crônicas

O uso medicinal da *Canabis sativa* (Cs) no tratamento de dores crônicas já é bem definido pela literatura médica, sendo que resultados de análises clínicas demonstraram que o uso de canabinoides, principalmente o THC, trouxe uma resposta analgésica superior ao efeito placebo. A atuação agonista dos princípios ativos da Cs é responsável, além pela queda do processo inflamatório, pela resposta anti-inflamatória e analgésica, pois os canabinoides atuam nos receptores CB-1 e CB-2, provocando a modulação e a inibição da membranas pré-sinápticas (inibição retrógrada) das vias de nocicepção^{14,15,16}.

O THC é o principal componente psicoativo da Cs e possui atuação nos receptores CB-1, ou seja, no sistema nervoso periférico e central. Evidências clínicas demonstram que a utilização desse composto produz alívio em dores de origem neuropática, mas apresenta eficiência limitada e efeitos colaterais adversos, como falta de coordenação motora, ansiedade e problemas nas funções cognitivas¹⁷. Entretanto, para o seu uso terapêutico foram utilizados métodos para contornar estes efeitos adversos. Foi manipulada a combinação do THC com o canabidiol (CND) ou o uso do sintético análogo ao THC, o Dronabinol. A combinação do THC com o CND demonstrou uma redução da alodinia associada à injúria nos nervos de ratos¹⁸. A primeira medicação obtida da Cs a partir da combinação dos dois princípios ativos foi o spray oral Sativex®, comercializado para pacientes principalmente com dores oncológicas, neuropáticas e esclerose múltipla, no Canadá a partir de 2005¹⁷. Os efeitos do medicamento acarretaram, principalmente, a melhora do sono e a sensação global de bem-estar, mas pouco gerou redução da dor, além de não apresentar os efeitos adversos do uso único do THC¹⁸.

Os principais obstáculos para a utilização terapêutica generalizada do THC é sua via de administração pois a absorção oral é lenta e apresenta máxima intensidade após duas a três horas da ingestão²⁰. A melhor via de administração seria a inalação da Cs sem combustão a partir de um vaporizador, pois devido a seu caráter lipossolúvel, ela atravessa a membrana alveolar e atinge os capilares pulmonares.

Resultados e efeitos da terapia

Os principais resultados nos referenciais teóricos utilizados neste trabalho podem ser analisados na Tabela 2.

De acordo com Guimarães, professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP, na época de 1990, o preconceito com o canabidiol, por sua associação à maconha, era muito grande, o que justifica o fato de os estudos com esse componente serem tão recentes. Dessa forma, o Brasil é considerado pioneiro nesses trabalhos e, nota-se uma falta de resultados concretos dos efeitos do

canabidiol, devido à essa precocidade de estudos. Apesar disso, destaca-se todas as perspectivas futuras do tratamento de doenças com esse composto.

Tabela 2. Doenças e seus respectivos resultados e efeitos da terapia com canabidiol.

Doenças	Resultados e Efeitos da Terapia
Depressão	As evidências indicam que os efeitos do canabidiol podem induzir alterações neuroplásticas no córtex pré-frontal e no hipocampo, sendo esses locais, estruturas envolvidas na depressão. Como o canabidiol é usado em humanos para tratamento de outras condições médicas, possivelmente, em breve, pode-se ter o início do estudo em humanos do seu uso para o tratamento de depressão, que se mostrou efetivo em animais.
Epilepsia	Diversos estudos realizados demonstram que o uso de fármacos à base de canabidiol são extremamente eficazes na redução das convulsões em pacientes que são resistentes aos outros tipos de tratamento existentes, apesar da ocorrência de alguns efeitos colaterais do medicamento em algumas pessoas, como sonolência, falta de apetite e vômitos.
Alzheimer	O CBD é capaz de ativar o sistema endocanabinoide, por meio da sua interação com os receptores CBD1 e CBD2. A ligação com esses receptores irá desencadear uma cascata de sinalização intracelular resultando tanto na inibição da adenilato ciclase e dos canais de cálcio dependentes de voltagem, quanto na ativação dos canais de potássio e das proteínas quinase ativadas por mitógenos (MAP quinases)(FILHO et al, 2019). Dessa forma, são ativadas as funções anti-inflamatórias, anti-apoptóticas, neuroprotetivas e antioxidantes do CBD, o que inibe a hiperfosforilação do peptídeo beta-A. Em humanos, entretanto, são mais comuns os estudos envolvendo o tetrahydrocannabinol (THC), sendo evidente a necessidade de mais estudos que abordem o CBD.
Dores crônicas	Os efeitos da terapia com princípios ativos da <i>Canabis sativa</i> mostraram melhoria no bem-estar global do paciente mas apresentaram pouca alteração nos sintomas de dores crônicas. A pesquisa apontou que, para a melhoria dos medicamentos, é necessário investir nos conhecimentos da farmacocinética do THC, do uso prolongado e dos mecanismos de ação da substância e de seus derivados.

Perspectivas do uso futuro do canabidiol

De fato, o canabidiol e o THC, que tiveram iniciados suas pesquisas no Brasil há cerca de 30 anos, tiveram um grande desenvolvimento como tratamento médico. Também, é certo que esses estudos acerca dessas substâncias produziram conhecimento sobre seus mecanismos de ação, seus efeitos colaterais e suas eficácias em tratamentos. Fato é que, foi revelado um espectro amplo de atividades farmacológicas dos canabinóides benéficas à doenças como a epilepsia, o diabetes, e o câncer. Também, diversos foram os estudos que afirmaram a não toxicidade do CBD para o corpo humano, porém sem evidências sobre esse aspecto e sobre o THC. Em contrapartida, há necessidade de aprofundar o conhecimento acerca desses possíveis medicamentos, uma vez que é difícil definir suas faixas terapêuticas ideais para cada transtorno pois seus efeitos apresentam-se bifásicos, possuindo implicações distintas de acordo com as doses administradas. Além disso, dados importantes como a descrição do perfil químico e a definição minuciosa da farmacocinética das drogas, ainda são escassos, impedindo o desenvolvimento de medicamentos totalmente seguros. Além disso, a autorização para o uso medicinal dos derivados da *Cannabis sativa* é outro obstáculo, mesmo com a comprovada ação terapêutica dos mesmos, já que é grande o receio das autoridades quanto à liberação da aplicação medicamentosa dos canabinóides devido a uma possível promoção de um cenário favorável para o uso recreativo da droga. Outrossim, outra preocupação do Conselho Federal de Medicina acerca desses compostos consiste na incerteza quanto ao surgimento de complicações de diferentes naturezas, bem como efeitos adversos, sendo esses, sonolência, infecção do

trato urinário, recaídas da esclerose múltipla e dispnéia ou reações alérgicas inesperadas.

Logo, mesmo que tenham havido avanços recentes relacionados à liberação do CBD, promovidos pela Anvisa em 2015, esse composto ainda não é registrado

como medicamento e seu uso limita-se à pré-requisitos no Brasil, sendo essas, prescrições, laudos médicos e termo de responsabilidade. Já, em relação ao THC, o composto ainda é proibido em todas as circunstâncias no país.

Por fim, diante desse quadro, fica evidente o potencial futuro do canabinóides, que podem substituir diversos tratamentos convencionais, porém em confluência com obstáculos, como, principalmente, as suas associações com a forma recreativa da *Cannabis sativa* e a escassez de estudos acerca de seus perfis químicos, de suas dosagens e de seus efeitos colaterais. Logo, esses potenciais medicamentos necessitam, ainda, de um grande avanço para se tornarem frequentes no Brasil, sendo o canabidiol, o mais próximo desse patamar⁶.

Os principais dados obtidos nos referenciais teóricos utilizados neste trabalho podem ser analisados na Tabela 1.

4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, foi esclarecida a relação do Canabidiol e do THC com o tratamento terapêutico e com o prognóstico de doenças neurológicas. Para tal, foram compreendidos seus mecanismos de ação juntamente de seu efeito-tempo, de sua restrição por agências reguladoras, de suas doses administradas e de seus possíveis efeitos colaterais. Portanto, através dessa análise, foi evidenciado que os canabinóides promovem efeitos ansiolíticos e euforizantes, analgesia, ações anticonvulsivante e anti apoptótica, sendo esses potenciais medicamentos, benéficos para doenças neurológicas. Em contrapartida, os efeitos colaterais de seu uso ainda não são totalmente esclarecidos, mas estudos afirmam que eles estão relacionados à

sonolência, à infecção do trato urinário, à recaídas da esclerose múltipla, à dispneia e à reações alérgicas inesperadas. Já, em relação a adesão do canabinóides como tratamento futuro, notou-se que esse processo, em parte, já foi realizado no Brasil, uma vez que o canabidiol conta com liberações para sua utilização via certas condições, algo ausente para o THC. O principal ponto favorável a essas adesões são seus altos espectros terapêuticos, podendo substituir tratamentos convencionais e, os pontos negativos para as implementações são as alusões desses compostos à forma recreativa da *Cannabis sativa* e a escassez de estudos sobre seus perfis químicos, suas dosagens e seus efeitos colaterais.

5. AGRADECIMENTOS

À Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais pelo suporte e recursos para a realização deste artigo de revisão e à professora Lamara Laguardia, em que pese sua valorosa contribuição, não cabe agradecimentos, eis que se trata de autora do artigo.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Organização Pan-americana da Saúde. Depressão. [acesso em 8 dez 2019]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>
- [2] Ministério da Saúde. [acesso em 4 dez. 2019]. Disponível em: <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/depressao>
- [3] Sales AJ; Fogaça MV; Sartim AG, *et al.* Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex; 2018 Jun 04 [citado 2019 Dez 8]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29869197/>.
- [4] Moon Peter. Pesquisa investiga uso de canabidiol para reduzir sintomas de depressão; 2018 Ago 30 [citado 2019 Dez 8]. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/pesquisa-investiga-uso-de-canabidiol-para-reduzir-sintomas-de-depressao/28599>.
- [5] Khalin I, Alyautdin R, Kocherga G, *et al.* Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10:3245-67.
- [6] Matos R.L.A; Spinola L.A; Barboza L.L., *et al.* O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Rev. Virtual Quim*. 2017 Mar 06 [citado 2019 Dez 8];786-814. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>
- [7] Devinsky O; Cross JH; Laux L, *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017 Maio 25;376(21):2011-20. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1611618>
- [8] Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev. Bras. Psiquiatria*. 2008 Set [citado 2021 Fev 08]; 30(3): 271-280. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462008000300015&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462008000300015>
- [9] Vieira GD; Alves TC; Yamagishi AY, *et al.* A deposição de peptídeo beta-amiloide e as alterações vasculares presentes na doença de Alzheimer. *Journal of Health & Biological Sciences*. 2014 [citado 2019 Dez 8];2(4):218-223. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13236>
- [10] Camargo Filho MFA; Romanini AP; Pyrich BC, *et al.* Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Rev Bras Neurol*. 2019 [citado 2019 Dez 8];55(2):17-32. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf>
- [11] Cheng D; Spiro AS; Jenner AM, *et al.* Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014 Jan 1;42(4):1383-96. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad140921>
- [12] Scionti D; Diomede F; Marchisio M, *et al.* Cannabidiol modulates the immunophenotype and inhibits the activation of the inflammasome in human gingival mesenchymal stem cells. *Frontiers in physiology*. 2016; 7:559. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2016.00559/full>
- [13] Esposito G; Filippis DD; Cirillo C, *et al.* Cannabidiol in inflammatory bowel diseases: a brief overview. *Phytotherapy Research*. 2013; 27(5):633-6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.4781>
- [14] Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. 1998 Maio 12 [citado 2019 Dez 8]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9696453/>.
- [15] Wilsey B; Marcotte T; Deutsch R, *et al.* Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. 2012 Dez 11 [citado 2019 Dez 8]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23237736/>.
- [16] Evans F.J. Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis. 1981 Out 05 [citado 2019 Dez 8]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1659702/>.
- [17] Bonfá L, Vinagre RCO, Figueiredo NV. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Rev. Bras. Anestesiol*. 2008 Jun [citado 2021 Fev 08]; 58(3):267-279. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000300010&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942008000300010>.
- [18] Casey Sherelle L, Vaughan Hristopher W. Plant-Based Cannabinoids for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain. 2018 Jul 28 [citado 2019 Dez 8]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966400/>.
- [19] Serpell M; Ratcliffe S; Hovorka J, *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of the/cbd spray in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain Res* 2014; 18: 999–1012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1532-2149.2013.00445>.