

REVISTA INOVAÇÃO & SOCIEDADE, Iporá-GO
UNIPORÁ Centro Universitário de Iporá
ISSN eletrônico: (2763-6631)
DOI: 10.5281/zenodo.15548790

CANNABIS E A MODULAÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Rosângela Cândido de Jesus; Helen Paula Cangerana; Elizangela Monteiro da Silva Veríssimo, Gabriel Klayver de Lima Santos, Marcelo Trilha Muniz
Sonilda Aparecida de Fátima Santos

Orientador: Prof^a. Isabel Carlos da Silva

RESUMO

A cannabis tem despertado interesse significativo devido ao seu potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas. Este artigo revisa o papel do sistema endocanabinoide (SEC) nesses distúrbios, destacando seus efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios. Exploramos as evidências atuais sobre como os compostos ativos da cannabis interagem com o SEC para modular processos fisiológicos relevantes para condições em doenças neurodegenerativas. Além disso, discutimos os desafios e perspectivas futuras da pesquisa nessa área, destacando a necessidade de mais estudos clínicos para validar o potencial terapêutico da cannabis no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Descritores: Cannabis, Potencial terapêutico, Doenças neurodegenerativas

ABSTRACT

The cannabis plant has sparked significant interest due to its therapeutic potential in neurodegenerative diseases. This article reviews the role of the endocannabinoid system (ECS) in these disorders, highlighting its neuroprotective and anti-inflammatory effects. We explore current evidence on how the active compounds of cannabis interact with the ECS to modulate physiological processes relevant to conditions in neurodegenerative diseases. Furthermore, we discuss the challenges and future perspectives of research in this area, emphasizing the need for more clinical studies to validate the therapeutic potential of cannabis in the treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords: Cannabis, Therapeutic potential, Neurodegenerative diseases

1. INTRODUÇÃO

A importância do tema foi pautada no fato que, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de indivíduos portadores de demência está aumentando, segundo o relatório: a OMS estima que mais de 55 milhões de indivíduos (8,1% das mulheres e 5,4% dos homens com mais de 65 anos) são portadoras de demência. Estima-se que esse número ultrapasse os 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050. (Guedes P. et al,2021)

As doenças neurodegenerativas, como: Parkinson, Doença de Alzheimer e esclerose múltipla despertam um interesse expressivo na comunidade científica devido à sua complexidade e à dificuldade em opções terapêuticas eficazes, resultando assim em prognósticos desfavoráveis para esses indivíduos e até o momento uma cura definitiva ainda não foi identificada. (FILHO R, et al., 2021).

As doenças neurodegenerativas são condições que afetam o sistema nervoso, causando a progressiva degeneração das células nervosas. São doenças que geralmente resultam em sintomas como perda de memória, dificuldade de movimento e alterações no comportamento. E por não ter cura, os tratamentos visam aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (LEES, et al, 2009)

É comum nessas doenças, a neuroinflamação e, descobertas têm esclarecido o papel do sistema endocanabinoide (SEC) na modulação da neuroinflamação. Os produtos à base de Cannabis vem propiciando o manejo farmacológico deste sistema neuromodulador, pois existem cerca de 500 substâncias e tem representado uma revolução quando o assunto é geriatria, já que aumenta a produção de proteínas sinápticas e a velocidade neuronal.

O impacto da cannabis na saúde humana só é comparável ao da penicilina, sendo assim, o presente estudo relata a efetividade e segurança do uso de extratos de cannabis para o tratamento de sintomas em doenças neurodegenerativas (FILHO R, et al., 2021).

Para tanto, foi realizada uma análise sistemática dos estudos publicados nos últimos anos contendo o uso da cannabis no tratamento de doenças neurodegenerativas a partir da modulação do SEC. Demonstrando que a cannabis tem potencial farmacoterapêutico, diminuindo a espasticidade e outros sintomas. Ademais, os

tratamentos foram bem tolerados, com poucos efeitos adversos e ofereceram uma melhora clínica na maioria dos clientes. Tendo em vista que muitos clientes não respondem bem a outros tratamentos, a modulação do SEC por extratos de cannabis pode oferecer uma alternativa terapêutica no tratamento de doenças crônicas do SNC, principalmente com relação aos neurotransmissores, substâncias que transmitem impulsos nervosos entre as células (Legare et al., 2022).

2.METODOLOGIA

A metodologia utilizada para realização do projeto de pesquisa foi a Bibliográfica, com isso foi utilizado livros, revistas, artigos, monografias e dissertações para a elaboração do corpo teórico do trabalho.

3.OBJETIVOS

Um dos objetivos desse trabalho é fornecer um registro a respeito das possibilidades do uso terapêutico e fitoterápico da cannabis medicinal, em alternativa aos medicamentos alopáticos da indústria farmacêutica no tratamento das doenças neurodegenerativas.

Outro objetivo é apresentar Sistema Endocanabinóide (SEC), um sistema endógeno de grande importância e considerado um sistema mãe nos mamíferos.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Doenças neurodegenerativas

O envelhecimento provoca mudanças no organismo, resultando em avanço da idade e o surgimento de doenças, especialmente neurológicas decorrente da perda progressiva de neurônios nas estruturas funcionais do sistema nervoso. No adulto a morte de células ser um processo que ocorre como uma extensão do desenvolvimento da neurogênese, algumas regiões do encéfalo os neurônios são mais suscetíveis à morte resultando em poucas atividades baseadas em movimento e cognição, sintomas patológicos das doenças neurodegenerativas. (Guedes P et al.,2021)

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 encéfalo

(Guedes P et al.,2021)

A deposição de placas neuríticas extracelulares do peptídeo β amilóide (A β), são neurotóxicos e podem causar neuroinflamação isso porque a morte neuronal e uma das principais características patológicas decorrente desse processo.

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 alterada. (Mudò G, et al.,2019)

A neuroinflamação é um processo neuroprotetor se durar um curto período, assim, quando se torna crônica provoca danos ao SNC. Portanto, esses eventos estão associados à extensa lesão neuronal tardia e, como consequência, déficits neurológicos a longo prazo, especialmente danos de memória e a cognição. (Barrichello T, et al. 2006)

E essa neuroinflamação pode ocasionar diversas patologias, como Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson, isquemia cerebral, esclerose múltipla, além de estar associada a transtornos como depressão e ansiedade. (Liu Y, et al.,2018)

As doenças neurodegenerativas geralmente interrompem e danificam a função motora e cognitiva, a homeostase dos pacientes, impactando na qualidade de vida e reduzindo a expectativa de vida. (Kamińska et al., 2017)

As doenças neurodegenerativas afetam pessoas de todas as idades, mas principalmente os idosos, sendo atualmente, um dos mais importantes problemas médicos e socioeconômicos. E no ser humano existem cerca de aproximadamente 100 bilhões de neurônios ao nascer, e ao longo do tempo alguns morrem e o organismo humano tem uma capacidade de produzir um número pequeno de novos neurônios. (Gulbenkian, 2020)

Assim, em alguns casos os neurônios degeneram ou morrem mais rápido do que o habitual surgindo as doenças neurodegenerativas, e elas são diferentes dependendo da região onde os neurônios degeneram/morrem. Entre os diversos tipos de doenças neurodegenerativas, as principais são:

- Doença de Alzheimer: córtex cerebral.

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

Com o diagnóstico tardio, sendo um dos principais problemas nessas doenças, assim apresentam um enorme impacto na vida profissional, social e familiar dos pacientes, devido ocasionar uma incapacidade total para realizarem qualquer tipo de atividade cotidianas. Atualmente, a DA é a forma mais comum de doença neurodegenerativa mundialmente, representa entre 60% e 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. (Mayeux R, 2012) (YOON et al.,2018)

Apesar dos progressos científicos, ainda não há cura ou tratamento farmacológico eficaz para as doenças degenerativas. Os fármacos convencionais (donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina) tem função de atenuar os sintomas da doença sem impedir a sua progressão. Recentemente, a agência norte-americana dos medicamentos (a FDA) aprovou um novo fármaco, o aducanumab, que é um anticorpo capaz de remover as placas senis do cérebro sempre com muitas reações adversas. (Forlenza OV.,2005)

Com facilidade em atravessar a BHE, o canabidiol (CBD), fitocanabinoide derivado da planta Cannabis sativa age como neurprotetor, anti-inflamatório e antioxidante, além de ter demonstrado ser bem tolerado em seres humanos, tanto na segurança como aos possíveis efeitos adversos, por não causar efeitos psicotomiméticos e ansiogênicos, contudo não induzir à dependência após o uso contínuo. (Gurgel HLC, et al. 2019).

Além disso, o CBD apresenta um amplo gama de possibilidades para uso em outros tratamentos, como efeitos ansiolíticos, antipsicóticos, antidepressivos e neuroprotetores em uma variedade de distúrbios psiquiátricos e neurodegenerativos¹⁴. Os canabinoides são substâncias endógenas e exógenas que exercem ações farmacológicas por meio da interação com o sistema endocanabinoide no SNC. (Gurgel HLC, et al,2019)

Existem três classes de canabinoides, os fitocanabinóides, endocanabinóides e canabinoides sintéticos. Os fitocanabinóides são produzidos pela Cannabis, sendo

os principais delta-9-THC e o CBD, entre aproximadamente 60 canabinoides encontrados na resina da planta. (Campos AC, et al,2016)

Este produzem efeitos sobre o sistema imunológico e reprodutivo, e uma determinada quantidade de órgãos, 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 ansiedade.(Carvalho CR, et al, 2023.)

O uso de componentes da Cannabis é muito discutido no tratamento sintomático e preventivo dessas doenças neurodegenerativas. Em alguns países o medicamento Naxibimol é indicado para espasticidade. Este medicamento contém THC e CBD, na proporção de 1:1 e é exclusivamente de uso oro-bucal. (GONTIJO et al., 2016).

Os canabinoides funcionam como agentes terapêuticos potentes, por desempenharem um papel importante na regulação da inflamação, tendo em vista que a neuroinflamação seria um dos principais mecanismos subjacentes a patogênese e que mediadores pró-inflamatórios são considerados efetores-chave dos danos em doenças desmielinizantes. (ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C., 2010)

4.1.1 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença que causa demência, e está relacionada com o envelhecimento cerebral, ocorrendo a perda de neurônios, principalmente do hipocampo e do prosencéfalo basal (VIEGAS et al.,2011; PERTWEE, 2005).

Tal doença leva a um dano progressivo das funções cerebrais como a perda de memória, fala, orientação visual-espacial e mudanças no comportamento. A pessoa acometida por essa doença pode apresentar manifestações agressivas, ter delírios e apatia. No mundo estima-se que mais de 30 milhões de pessoas sejam acometidas por esta doença, que pode ser desencadeada por fatores genéticos e ambientais (TORRÃO et al., 2012; PERTWEE, 2005).

O primeiro fármaco comercializado para o tratamento da doença de Alzheimer foi a Tacrina, aprovada em 1993, mas o seu uso foi restrito devido à sua toxicidade

hepática e baixa biodisponibilidade. Atualmente existem apenas quatro fármacos aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer, donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina, e esses medicamentos têm efeitos adversos, tais como dor abdominal, anorexia, tontura, náusea, vômitos, diarreia, cefaleia e insônia (VIEGAS et al., 2011; INOUE; OLIVEIRA, 2004; OLIVEIRA, 2016).

Na doença de Alzheimer, ocorre a deficiência de neurotransmissores que são responsáveis pela transmissão dos estímulos nervosos transmitidos de um neurônio a outro. A acetilcolina é um importante neurotransmissor no cérebro e está diretamente ligada aos processos cognitivos, motores e memória. O Alzheimer gera a degradação dos neurônios, diminuindo essa atuação da acetilcolina, que é degradada pela ação de enzimas. Porém, quando elas são inibidas pelo uso dos óleos à base de *Cannabis*, o neurotransmissor permanece ativo por maior tempo na fenda sináptica, melhorando os sintomas cognitivos, funcionais e comportamentais relacionados à doença. (Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. 2016).

Há evidências de que uma aplicação clínica do CBD pode servir para a prevenção da morte celular neuronal, sendo evidências provindas de experimentos realizados com modelo in vitro. (Iuvone et al (2004) (PERTWEE, 2005).

Atualmente, é reconhecido que o canabidiol é um potente antioxidante. Estudos têm evidenciado que alguns dos efeitos protetores do CBD podem estar relacionados às suas propriedades antioxidantes. Na doença de Alzheimer o canabidiol desempenha função neuroprotetora assim como na doença de Parkinson (TORRÃO et al., 2012; OLIVEIRA, 2016).

4.1.2 Doença de Parkinson

Na doença de Parkinson, a principal área comprometida são os núcleos da base, a substância negra no sistema nervoso central. Por ser uma região com alta concentração de dopamina e receptores endocanabinóides, o processo degenerativo característico da doença causa a redução da produção e ação da dopamina, assim como a diminuição da concentração dos receptores do sistema endocanabinoide. O sistema endocanabinoide (SEC) tem importância fundamental na modulação da dopamina. (Santos, 2019).

Estudos clínicos sugerem que a Cannabis Medicinal retarda a progressão da DP por ter ação neuroprotetora (da Silva; Fagan, 2014). Além disso, suprime a

excitocidade, a ativação glial e o dano oxidativo que causa a lesão e morte dos neurônios liberadores de dopamina, melhorando a função mitocondrial celular e a remoção de detritos celulares. Estudos científicos demonstraram que os canabinoides interagem com os receptores CB1 e CB2 do SEC para modular a liberação de dopamina (Song, 2014).

4.1.3 Dor associada a esclerose múltipla

É uma doença crónica que afeta o sistema nervoso central, comprometendo a comunicação entre o cérebro e o resto do corpo. Caracteriza-se pela inflamação e destruição da mielina, que protege as fibras nervosas e facilita a transmissão dos impulsos elétricos. Isto pode resultar numa ampla gama de sintomas, como dor, espasmos musculares, dores de cabeça, fadiga, fraqueza muscular, problemas de coordenação, distúrbios visuais, problemas de cognição e depressão, entre outros. (Racke et al., 2022).

A causa exata da esclerose múltipla ainda é desconhecida, mas acredita-se que seja uma combinação de fatores genéticos e ambientais que desencadeiam uma resposta autoimune no corpo. Embora não tenha cura, existem tratamentos disponíveis para ajudar a controlar os sintomas, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Kamińska et al., 2017).

A dor associada à esclerose múltipla afeta cerca de dois terços das pessoas com esta doença, podendo manifestar-se sob a forma de dor de cabeça, dor neuropática, nos braços e pernas, nas costas, como espasmos dolorosos ou como neuralgia trigeminal (Racke et al., 2022).

Em ambos os estudos foram possíveis verificar que o uso de canabinoides foi benéfico quando comparado com o placebo. Outros estudos mais recentes também demonstram uma melhoria na espasticidade a curto prazo em doentes com EM. Atualmente contamos com um medicamento derivado da canábida em circulação no mercado, o Sativex, destinado a melhorar os sintomas de espasticidade moderada a grave em doentes com esclerose múltipla. (Zajicek et al., 2012).

4.2 O sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide foi descoberto pelo cientista Raphael Mechoulam

em 1964. Mechoulam e sua equipe identificaram e isolaram pela primeira vez o THC (tetrahydrocannabinol), o principal componente psicoativo da Cannabis. Essa descoberta levou à identificação dos receptores canabinoides no corpo humano e ao entendimento de como os canabinoides interagem com o sistema nervoso e imunológico. (Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S.,2017)

Os canabinoides constituem um grupo heterogêneo de substâncias endógenas e exógenas que exercem diversas ações farmacológicas através da interação com o sistema endocanabinoide. Existem três classes de canabinoides: fitocannabinóides, endocannabinóides e canabinoides sintéticos (CARVALHO et al.,2017).

Eles identificaram os primeiros endocannabinóides, anandamida e 2-araquidonilglicerol (2-AG), e descreveram os receptores CB1 e CB2, que respondem a esses compostos. Essa descoberta foi um marco importante na compreensão da fisiologia humana e abriu caminho para pesquisas sobre os efeitos dos canabinoides no corpo humano. (Lu H-C, Mackie K. 2016)

O sistema endocanabinoide, formado por uma série de enzimas presentes em diversos tecidos do corpo. E ele é composto pelos canabinoides endógenos, conhecidos como endocannabinóides e enzimas de síntese e degradação. (Walsh DM, Selkoe DJ. 2016)

O sistema endocanabinoide também se encontra nas interseções de vários sistemas, permitindo a comunicação e coordenação entre as células. Quando os receptores canabinoides são estimulados, uma variedade de mecanismos fisiológicos ocorre. (Crocq, M. A. 2020)

Os receptores estão presentes em várias partes do corpo, incluindo o cérebro, órgãos, tecidos conectivos, glândulas e células imunológicas. O sistema é responsável por regular processos fisiológicos, como apetite, dor, inflamação, termorregulação, pressão intraocular, sensação, controle muscular, equilíbrio de energia, metabolismo, qualidade do sono, resposta a estresse, motivação/recompensa, humor e memória. (Karki, P., & Rangaswamy, M. 2023).

O sistema é um conjunto de receptores e enzimas que trabalham como sinalizadores entre nossas células e os processos do corpo. O cérebro humano produz a sua própria Cannabis – uma substância química a que deram simbolicamente o nome de Anandamida, palavra derivada do sânscrito Ananda, que significa calma interior, portador de paz, felicidade interna. (Zuardi AW. 2006)

Os endocannabinóides e seus receptores se encontram espalhados por todo o

corpo, em membranas celulares do cérebro, órgãos, tecidos conjuntivos, glândulas e células do sistema imunológico. Em cada parte do organismo o sistema executa tarefas diferentes. No entanto, o propósito é sempre o mesmo: a estabilização do ambiente interno, independente das variações externas, ou seja, a homeostase. (Lowe, H., 2021)

Os pesquisadores identificaram dois receptores canabinoides. O primeiro é CB1, que se encontra predominantemente no sistema nervoso, tecido conjuntivo, gônadas, glândulas e órgãos. E o CB2 são encontrados no sistema imunológico e suas estruturas. Algumas células contêm tanto receptores CB1 e CB2, cada um ligado a funções diferentes. Embora nosso organismo seja capaz de fabricar seus próprios canabinoides, o sistema endocanabinoide pode ser suplementado por fitocannabinóides exógenos, encontrados em plantas como a Cannabis, quiinácea e linhaça (Gado, F., et al, 2017).

O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulador comum que exerce papel no desempenho do SNC, na plasticidade sináptica e na resposta para agravos endógenos e ambientais. (Lu H-C, Mackie K. 2016).

Os receptores endocannabinóides 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 canabinóide tipo 1 (CB1) e receptor canabinóide tipo 2 (CB2). (Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. 2017).

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 densidade (Costa JLGP, et al, 2011).

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. (Matos RLA, et al 2017).

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. 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 delas, diminuindo a inflamação, a percepção e modulação da dor. (Costa JLGP, et al, 2011)

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. (Carvalho CR, et al, 2023)

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 (Ca²⁺) e aumento da saída de K⁺ dos terminas 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. (Carvalho CR, et al, 2023).

Estes dois receptores exercem seus efeitos por meio de múltiplos efetores intracelulares e possuem mecanismos de transdução de sinais distintos. Os ligantes endógenos dos receptores CB1 e CB2 são denominados endocanabinóides 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. (Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA.2010).

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 endocanabinóides ocorre pelo aumento da concentração intracelular de cálcio (Ca²⁺), 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 neuronais. (Costa JLGP, et

al, 2011).

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 DA. (Matos RLA, et al 2017).

A pesquisa sobre o sistema endocanabinoide e sua relação com a Cannabis medicinal continua a evoluir, oferecendo novas perspectivas sobre seu potencial terapêutico para uma variedade de condições. (Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. 2020)

4.2.1 Atuação do sistema endocanabinoide

O corpo humano é um complexo conjunto de sistemas que atuam em sinergia para garantir nossa saúde e bem-estar. Para isso, as várias funções dos órgãos que compõem esses sistemas precisam se manter em equilíbrio, de modo que não haja sobrecarga, excessos ou falta de nutrientes. É para que o organismo se mantenha equilibrado que existe o sistema endocanabinoide. (Matos RLA, et al 2017).

Ele é uma espécie de sistema intermediário, atuando como ponte entre células de variados tipos. Atua, ainda, como agente regulador de diversas reações fisiológicas, como: Apetite; Dor; Inflamação; Termorregulação; Pressão intraocular; Sensação; Controle muscular Equilíbrio de energia Metabolismo; Qualidade do sono Resposta a estresse; Motivação/recompensa; Humor e memória. (Matos RLA, et al 2017).

Os compostos da erva, como o canabidiol, podem promover uma modulação positiva do sistema endocanabinoide, como as propriedades neuroprotetoras e ação antipsicótica, ansiolítica e antidepressiva, proporcionando uma maior qualidade de vida aos pacientes. (ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C., 2010).

4.3 CANNANBIS

Cannabis é o nome atribuído às plantas da família Cannabaceae, e dentro desse grupo existem três variedades: Sativa, Indica e Ruderalis. Por muitos anos, essa planta tem sido utilizada para propósitos recreativos e medicinais em todo o mundo. Na china durante a dinastia Han (4.000 a.C), na Índia, Tibete, Egito, Pérsia e Assíria

(1.000 a.C), e logo atingindo a Europa pelo mediterrâneo e persistindo até os tempos modernos. (LU; MACKIE, 2016).

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, possui aproximadamente 100 componentes quimicamente relacionados. A principal substância produzida pela Cannabis sativa é o delta 9-tetraidrocanabinol (THC) e o CBD. (Soares VP, Campos AC.2017)

O uso da Cannabis teve um decréscimo no início do século XX, seguido de um processo mundial de restrição do seu uso e cultivo, iniciado nos EUA, um novo interesse pela planta surgiu com a descoberta dos primeiros fitocanabinóides (CARVALHO et al.,2017).

Dentre os compostos da Cannabis, os fitocanabinóides mais abundantes são o delta-nove-tetraidrocanabidiol (Δ^9 -THC), canabidiol, canabinol, canabigerol e canabicromeno. Esses fitocanabinóides são lipofílicos e seus efeitos orgânicos estão relacionadas a difusão passiva e a alteração das características das membranas neuronais, mediado por receptores endocanabinóides. Portanto, os receptores canabinóides, seus receptivos ligantes endógenos e enzimas de produção, proteínas transportadoras e enzimas de degradação dos endocanabinóides formam o sistema endocanabinoide, que é um sistema neuromodulatório ubiqüitário, fundamental na fisiologia básica e em aspectos comportamentais. (Costa JLGP, et al, 2011)

Atualmente, os cientistas têm concentrado sua atenção nos principais elementos psicoativos e não psicoativos da Cannabis sativa, o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), há indícios de que tanto o THC quanto o CBD têm potencial no alívio da dor associada ao câncer. Esses elementos têm demonstrado efeitos farmacológicos, como analgesia, relaxamento muscular, aumento do apetite, propriedades anticonvulsivas, ansiolíticas, antieméticas, neuroprotetoras, antioxidantes e capacidade de reduzir a ansiedade. (Zuardi AW. 2006)

Nos últimos anos, muita atenção foi voltada para a utilização de extratos de cannabis na medicina. Os fitocanabinóides, tetra-hidrocanabinol (THC), o canabidiol (CBD), têm sido sugeridos para exercer efeitos benéficos em várias condições patológicas, incluindo inflamação, câncer, epilepsia, (ZOU; KUMAR, 2018).

O CBD apresenta, outras propriedades farmacológicas como ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas, efeitos sobre os distúrbios da ansiedade, do sono e do movimento, bem como no tratamento

das consequências decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson e Alzheimer (MATOS et al.,2017).

O canabidiol interage com o sistema endocanabinoide através do receptor CB2, oferecendo os efeitos benéficos desejados para condições como epilepsia, Parkinson, dores, câncer e esclerose múltipla. Mechoulam redescobriu o uso histórico da substância para o tratamento de patologias convulsivas, da esquizofrenia, do estresse pós-traumático e ainda seu impacto em outras funções que gerem a saúde humana, como a rapidez na vinculação entre uma mãe e um bebê. (Zuardi AW.2006)

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). Além de participar da regulação do ciclo celular e das funções das células imunes. (Jean-Gilles L, Gran B, Constantinescu CS. 2010)

Outro mecanismo pelo qual o CBD realiza sua ação antiinflamatória 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 inflamação. (Rajan TS, et al. 2016)

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. (Rajan TS, et al. 2016)

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 EROs. (Esposito G, et al. 2006)

4.3.1 Efeito Entourage

Um tratamento à base de Cannabis pode conter somente o CBD. No entanto, existem situações em que o uso combinado de outros compostos — inclusive o THC

— pode ser bastante benéfico ao organismo do indivíduo. O efeito entourage, portanto, consiste em uma ação sinérgica dos compostos da planta, envolvendo também os terpenos, esteroides e flavonoides. Além de potencializar efeitos terapêuticos, o efeito entourage pode ainda minimizar problemas decorrentes do uso recreativo da Cannabis. (Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. 20202)

Além do THC, o CBD possui alto grau de importância por consistir o principal componente não psicoativo da Cannabis sativa, presente em até 40% dos extratos da planta. Esses dois compostos funcionam como antagônicos altamente competitivos. Enquanto o THC atua gerando um estado de euforia, o CBD atua bloqueando e inibindo o senso de humor, facilitando a sinalização dos endocanabinóides por intermédio do bloqueio da recaptação ou hidrólise enzimática da anandamida (MATOS et al.,2017).

O primeiro medicamento fitoterápico derivado da Cannabis disponível para uso clínico desde 2005 foi o Nabiximols (Sativex®). Este medicamento consiste em um extrato alcoólico da Cannabis sativa que contém proporções quase equimolares de THC e CBD, disponível na forma de spray oral, utilizado no tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla e no alívio de dores neuropática e oncológica em alguns países (CARVALHO et al.,2017).

O sistema endocanabinoide desempenha um papel crucial na manutenção do equilíbrio e homeostase no organismo. Ele atua como um sistema de feedback, controlando a atividade celular conforme as necessidades do organismo. Na presença de um estímulo doloroso, este sistema pode ser ativado para modular a sensação de dor. Está também envolvido em diversas condições e patologias, como a dor crônica, distúrbios do humor, doenças neurodegenerativas e distúrbios alimentares (H. Lowe et al., 2021).

Os canabinoides exógenos, como os fitocanabinóides e os canabinoides sintéticos, interagem com o sistema endocanabinoide, uma vez que os seus compostos ativos, se ligam aos receptores canabinoides. Deste modo, a sua disfunção ou desregulação pode estar associada a uma série de doenças e condições. (Di Marzo & Piscitelli, 2015).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância do sistema endocanabinoide para a saúde humana é evidente, considerando seu papel fundamental na regulação de processos fisiológicos e psicológicos. O mau funcionamento desse sistema pode estar associado a uma variedade de condições patológicas, incluindo transtornos psiquiátricos e neurodegenerativos. Isso sugere que a modulação do sistema endocanabinoide pode oferecer novas abordagens terapêuticas para essas doenças. No entanto, é crucial que a pesquisa continue a avançar para entender melhor os mecanismos subjacentes e desenvolver tratamentos seguros e eficazes.

A complexidade do sistema endocanabinoide e sua interação com outros sistemas biológicos requer uma investigação cuidadosa para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos potenciais. Foi observado a ausência de efeitos adversos tóxicos para os pacientes que fazem o uso de medicamentos à base de cannabis. Os receptores canabinoides se encontram em todo o corpo humano e demonstraram desempenhar papéis críticos em quase todos os tecidos. Embora agonistas e antagonistas já tenham sido descobertos, pode-se prever que investigações mais extensas aparecerão no futuro, que possam orientar o desenvolvimento de mais medicamentos.

Assuntos revisados neste estudo abrem possibilidades terapêuticas incomuns que poderão manter não só qualidade de vida de seus usuários como também gerar um possível efeito curativo para determinadas patologias. Portanto, a diversidade de efeitos gerados pela Cannabis e seus canabinoides continuará despertando grande interesse, preconceito e polêmica

REFERÊNCIAS:

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>

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>

Karki, P., & Rangaswamy, M. (2023). **A Review of Historical Context and Current Research on Cannabis Use in India.** *Indian Journal of Psychological Medicine*, 45(2), 105–116.

Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Bryant, J., & Ngwa, W. (2021). **The endocannabinoid system: A potential target for the treatment of various diseases.** In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22179472>

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>.

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>

Carvalho CR, Franco PLC, Eidt I, Hoeller AA, Walz R. **Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol.** *VITTALLE Rev Cienc* 25 Rev Neurocienc 2023; 31:1-27. *Saúde* 2017; 29:54-63. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6292>

Gulbenkian Descobrir; Fundação Calouste. **Ciência em Cena O cérebro e as doenças neurodegenerativas.** 2020; 30p. https://content.gulbenkian.pt/wpcontent/uploads/sites/16/2018/04/24100926/Dossie_2015_Neurodegenerativas.pdf.

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.B

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>.

Rajan TS, Giacompo 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>

Soares VP, Campos AC. **Evidences for the Anti-panic Actions of Cannabidiol**. Curr Neuropharmacol 2017; 15:291-9. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160509123955>.

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>.

Abreu ID de Forlenza OV, Barros HL de. **Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia**. Arch Clin Psychiatry (São Paulo) [Internet]. 2005May;32(3):131–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300005>.

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>.

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>.

Carlini EA. **A história da maconha no Brasil**. J bras psiquiatr [Internet]. 2006;55(4):314–7. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008>.

Carvalho, C. R., Franco, P. L. C., Eidt, I., Hoeller, A. A., & Walz, R. (2017). **canabinoides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol**. *vittalle - Revista De Ciências Da Saúde*, 29(1), 54–63. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6292>.

Cooray 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>.

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>.

Crocq, M. A. 2020). **History of cannabis and the endocannabinoid system**. Dialogues in Clinical Neuroscience, w2020. 22(3), 223–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/MCROCQ>

Érika Cardoso Gontijo; 1Geysilla Lorrany Castro;3Anamaria Donato de Castro Petito;3GuilhermePetito. **canabidiol e suas aplicaçõesterapêutica**,2016.

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>.

FILHO R, et al. **O potencial terapêutico do Canabidiol em doenças neurodegenerativas**. Acta Farmacêutica Portuguesa 2021; 10(1): 84-103.

Forlenza OV. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer**. Arch Clin Psychiatry (São Paulo). 2005May;32(3):137–48. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300006>.

Gado, F., Meini, S., Bertini, S., Digiacomio, M., Macchia, M., & Manera, C. (2017). **allosteric modulators targeting cannabinoid cb1 and cb2 receptors**: implications for drug discovery. <https://mc04.manuscriptcentral.com/fs-fmc>.

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>.

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>.

Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemonia H. **Esclerose múltipla - etiologia e potencial diagnóstico**. Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online). junho de 2017;71(0):551-563. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3836. PMID: 28665284.

Karki, P., & Rangaswamy, M. (2023). **A Review of Historical Context and Current Research on Cannabis Use in India**. Indian Journal of Psychological Medicine, 45(2), 105–116.

LEES, Andrew J.; HARDY, John; REVESZ, Tamas. **Parkinson 's disease**. Lancet, v. 373, n. 9680, p. 2055–2066, 2009. Disponível em: Acesso em: 26 jul. 2022.

Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). **Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals**. In *Pharmacology* (Vol. 107, Issue 3, pp. 131–149). S. Karger AG.

Lu HC, Mackie K. **An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System**. *Biol Psychiatry*. 2016 Apr 1;79(7):516-25. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26698193; PMCID: PMC4789136.

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>.

MATOS, R. L. A. et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

Mayeux R, Stern Y. **Epidemiology of Alzheimer disease**. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:137-52. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>.

McDougall, J. J., & McKenna, M. K. (2022). **Anti-Inflammatory and Analgesic Properties of the Cannabis Terpene Myrcene in Rat Adjuvant Monoarthritis**. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14).

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>.

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>.

Suresh SN, Verma V, Sateesh S, Clement JP, Manjithaya R. **Neurodegenerative diseases: model organisms, pathology and autophagy**. *J Genet*. 2018;97(3):679-701. <http://dx.doi.org/10.1007/s12041-018-0955-3> PMID:30027903.