

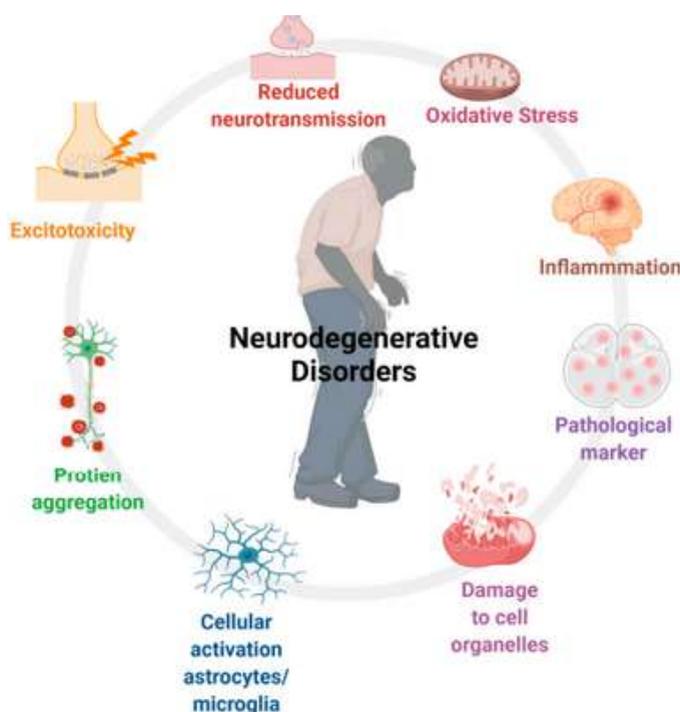
O USO DOS CANABINOIDES EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Doenças neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela deterioração progressiva e irreversível dos neurônios de modo a provocar déficits motores e cognitivos, além de desregular a homeostase do organismo, afetando grande parte da população mundial, especialmente os idosos.

Nessa perspectiva, a **neuroinflamação** desempenha um papel central no desenvolvimento de diversas patologias, como isquemia cerebral, esclerose múltipla, Doença de Alzheimer (DA) e Doença de Parkinson. Além disso, também está associada a transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade.

Atualmente, as terapias disponíveis para tratar essas doenças têm como principal objetivo o alívio dos sintomas e, embora os tratamentos convencionais tenham avançado, muitos pacientes ainda enfrentam dificuldades para controlar sintomas debilitantes e melhorar sua qualidade de vida.



Fonte: (KUMAR, 2024)

Sistema endocanabinoide

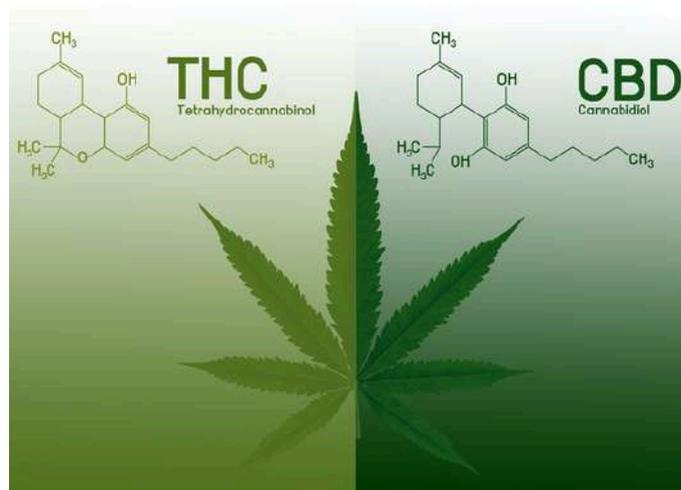
Nesse cenário, os **canabinoides** surgem como uma alternativa terapêutica promissora, com um crescente respaldo científico que aponta seus potenciais benefícios, tendo em vista que essas substâncias são bem toleradas em seres humanos, em termos de segurança e possíveis efeitos adversos.

Os canabinoides fazem parte de um grupo heterogêneo de substâncias endógenas e exógenas que exercem ações farmacológicas por meio da interação com o sistema endocanabinóide no SNC. Essas substâncias podem ser produzidas pelo próprio organismo (**endocanabinoides**), encontradas em plantas (**fitocanabinoides**) ou criadas em laboratório (**canabinóides sintéticos**).

O sistema endocanabinóide é um importante regulador do SNC, desempenhando um papel na modulação da atividade neuronal, na adaptação das conexões entre os neurônios e na resposta a estímulos internos e externos.

Ele é composto por receptores específicos de canabinoides, endocanabinoides e enzimas responsáveis por sua produção e degradação. 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.

Estudos recentes investigam como os canabinoides, incluindo o **Canabidiol (CBD)** e o **delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)**, interagem com o sistema endocanabinóide e outras vias de sinalização para influenciar a neuroinflamação em doenças neurológicas.



Fonte: Canva

CBN na Doença de Alzheimer (DA)

A DA é a doença neurodegenerativa mais predominante no mundo e é caracterizada pela perda gradual de neurônios colinérgicos no cérebro e pelo acúmulo intracelular de proteínas tau hiperfosforiladas.

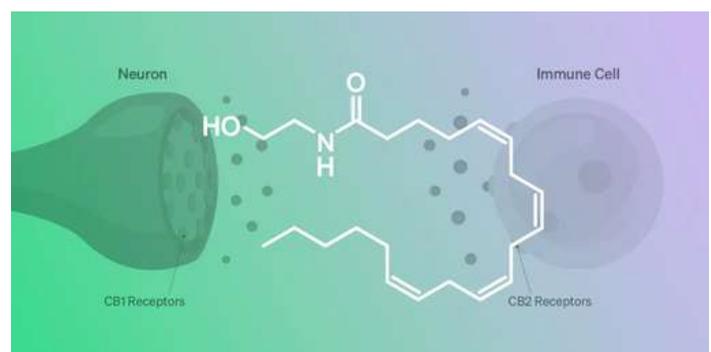
A patologia dessa doença também ocorre pela deposição de **placas A β -senis** extracelulares, aumentando a **liberação de glutamato** e o influxo de cálcio, o que gera excitotoxicidade, neuroinflamação e **estresse oxidativo**, levando ao comprometimento cognitivo.

Os primeiros estudos desenvolvidos já relatavam que a pré-exposição ao Canabidiol (CBD) tinha ação protetora mediante a neurotoxicidade induzida pelo peptídeo A β em células neurais de ratos (Iuvone et al., 2004). Além disso, o CBD atua como um eliminador de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), inibindo a peroxidação lipídica e a apoptose de células neuronais.

Além do efeito antioxidante do CBD na DA, o mesmo estudo também relatou que o CBD também pode exibir **efeitos anti-inflamatórios**.

Segundo estudo conduzido por Lauretti et al. (2020), também observou-se que o CBD pode **inibir a fosforilação de GSK-3 β** , o que melhora o aprendizado e o déficit de memória, uma vez que trata-se de uma enzima que desempenha um papel significativo na patogênese da DA, pois promove formação de placa A β e hiperfosforila a proteína tau.

O CBD também pode afetar outras células, como a microglia e as células-tronco mesenquimais, promovendo a **neuroproteção** (Martín-Moreno et al., 2011).



Fonte: Canva

De acordo com Libro et al. (2016), células-tronco mesenquimais humanas pré-tratadas com CBD demonstram uma **“down regulation”** de genes de quinase responsáveis pela **fosforilação de tau**, o que evidencia o papel do CBD como um agente preventivo para proteger a plasticidade sináptica contra a progressão do Alzheimer.

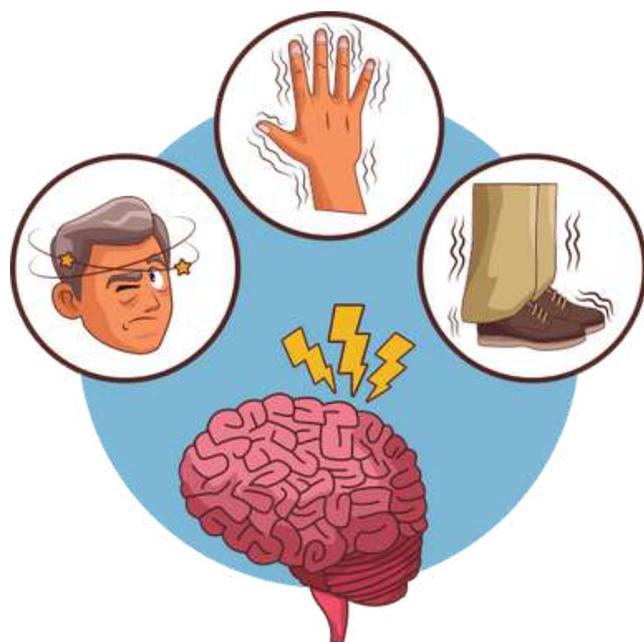
Outros pesquisadores também demonstraram que o tratamento diário de CBD (20 mg/kg) por 3 semanas resgatou a memória de reconhecimento social e déficits de reconhecimento de objetos em camundongos, além de impactar nos níveis de colesterol.

Uma dose maior (100 mg/kg) de CBD é relatada como eficaz na melhoria da memória espacial, juntamente com a redução de comportamentos semelhantes à ansiedade em todos os camundongos (Kreilaus et al., 2022).

CBN na Doença de Parkinson (DP)

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda condição neurodegenerativa mais prevalente no mundo, caracterizada por déficits motores, como tremores em repouso, rigidez e instabilidade postural.

A principal alteração patológica da DP é a **perda progressiva de neurônios dopaminérgicos** na substância negra do mesencéfalo. Embora o tratamento atual, que inclui L-DOPA e estimulação cerebral profunda, possa aliviar os sintomas, ainda não existe uma solução terapêutica capaz de interromper a progressão da neurodegeneração na DP.



Fonte: Canva

Estudos recentes sugerem que os fitocanabinoides antioxidantes, como o CBD, podem oferecer benefícios terapêuticos devido ao seu efeito neuroprotetor (Bhunia et al., 2022). O CBD, por exemplo, demonstrou melhorar a **defesa antioxidante dos neurônios estriatais**, que se projetam em direção à substância negra (Sagredo et al., 2007).

Nesse sentido, o estudo de Santos et al. (2015) relatou que o CBD está diretamente associado com o aumento da viabilidade de células neuronais, promovendo sua diferenciação e a expressão de proteínas sinápticas.

Em um outro estudo com modelos animais, foi utilizada a neurotoxina 6-hidroxi-dopamina (6-HDA) para induzir a doença em ratos na tentativa de analisar o efeito neuroprotetor do CBD. Observou-se em estudos que a administração diária de 3 mg/Kg de CBD por duas semanas foi capaz de **restaurar os níveis de dopamina e a atividade da tirosina hidroxilase** na substância negra (Lastres-Becker et al., 2005).

Além disso, as propriedades antioxidantes de moléculas análogas aos fitocanabinoides foram observadas pela regulação positiva da **superóxido dismutase**, uma enzima endógena fundamental na defesa contra o estresse oxidativo (García-Arencibia et al., 2007), reforçando ainda mais a ação neuroprotetora contra a DP.

Mais recentemente, Giuliano e colaboradores demonstraram que doses mais altas de CBD (10 mg/Kg) podem reduzir a degeneração nigroestriatal e melhorar a função motora em ratos com DP induzida por 6-HDA (Giuliano et al., 2021), potencializando a resposta neuroprotetora endógena.



Fonte: Canva

Perspectivas futuras e conclusões



Ensaio clínico inicial sobre o Canabidiol em doenças neurodegenerativas mostraram resultados potenciais, especialmente na melhoria da saúde comportamental, e, pensando-se no fato de que doenças neurodegenerativas exigem tratamentos a longo prazo, a segurança do medicamento é um fator crítico.

O CBD destaca-se por seu alto perfil de segurança e boa tolerabilidade e sua aplicação clínica começou em 2018 com a aprovação do **Epidiolex** pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar epilepsia pediátrica.

No entanto, para a avaliação da eficácia terapêutica do CBD, questões como baixa biodisponibilidade, variações no perfil farmacocinético, sexo e idade interferem nos resultados dos estudos clínicos.

Além disso, a degradação oxidativa e a interação com outros medicamentos devem ser cuidadosamente monitoradas. Estudos indicam que o Canabidiol, em doses baixas, é seguro e pode oferecer efeitos neuroprotetores.

Assim, o CBD tem potencial para ser usado além da epilepsia pediátrica, podendo ser aplicável tanto em doenças neurodegenerativas convencionais quanto em condições secundárias no sistema nervoso central, isoladamente ou como adjuvante, em um futuro próximo.



Fonte: Canva

Referências

BHUNIA, S.; KOLISHETTI, N.; ARIAS, A. Y.; VASHIST, A.; NAIR, M. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 25, n. 13, p. 13:989717, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.989717>

GARCÍA-ARENCIBIA, M.; GONZÁLEZ, S.; DE LAGO, E.; RAMOS, J.; MECHOULAM, R.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. **Brain Research**, v. 1134, p. 162–170, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.063>

GIULIANO, C., FRANCAVILLA, M., ONGARI, G., PETESE, A., GHEZZI, C., ROSSINI, N., et al. Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8920, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22168920>

IUVONE, T. et al. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. **Journal of Neurochemistry**, v. 89, n. 1, p. 134–141, abr. 2004. DOI: [h10.ttps://doi.org/1111/j.1471-4159.2003.02327.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02327.x)

KREILAU, F. et al. Cannabidiol (CBD) treatment improves spatial memory in 14-month-old female TAU58/2 transgenic mice. **Behavioural Brain Research**, v. 425, p. 113812, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113812>

KUMAR, U. Cannabinoids: Role in Neurological Diseases and Psychiatric Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 1, p. 152–152, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26010152>

LASTRES-BECKER, I. et al. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 19, n. 1-2, p. 96–107, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.11.009>

LIBRO, R. et al. Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 1, 2016. DOI:

<https://doi.org/10.3390/ijms18010026>

MARTÍN-MORENO, A. M. et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. **Molecular Pharmacology**, v. 79, n. 6, p. 964–973, 2011. DOI: [10.1124/mol.111.071290](https://doi.org/10.1124/mol.111.071290)

Equipe

Vitória Júlia de Sousa Mota - Estagiária CIM/UFC

Farm. Dra. Ana Cláudia de Brito Passos

Prof.: Cleber Domingos Cunha da Silva

Sagredo, O., Ramos, J. A., Decio, A., Mechoulam, R., and Fernández-Ruiz, J. Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A2A receptors. *Eur. J. Neurosci.* 26 (4), 843–851, 2007. DOI:10.1111/j.1460-9568.2007.05717.x

SANTOS, N. A. G. et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP +-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. **Toxicology in Vitro**, v. 30, n. 1, p. 231–240, 2015. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.11.004>

COMUNICADO INTERRUPÇÃO

Comunicamos que a partir de julho de 2025, o presente boletim deixará de ser publicado mensalmente.

As matérias publicadas pelo CIM/UFC serão veiculadas trimestralmente no Boletim do GPUIM

Agradecemos a compreensão de todos!