



Eficácia terapêutica do canabidiol com ênfase na neuroproteção e suas implicações nas doenças neurodegenerativas: revisão bibliográfica descritiva

Sávio Nogueira de Araújo ¹
Alexandre Selbmann ²
Alan Davyd Almeida Leandro ³
Eduardo Sarmiento do Ó ⁴
Isabela Tatiana Sales de Arruda ⁵

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural caracterizado por um decrescimento ativo irreversível na função fisiológica, que é comum em todos os organismos vivos. De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2006, as doenças neurológicas, são um dos mais relevantes desafios no que tange a saúde pública, atingindo mais de 50 milhões de pessoas (GONÇALVES, 2019). Em virtude disso, é bastante comum a prevalência de doenças neurodegenerativas (DN), associadas ao comprometimento cognitivo e funcional do cérebro, predominantemente em pessoas idosas. Notoriamente, destacam-se três DN mais frequentes, a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, e a esclerose múltipla (SI; SUNG; WANG, 2021).

A Doença de Alzheimer (DA), é a síndrome demencial mais prevalente a nível global, que provoca uma destruição progressiva e irreversível de diversas funções cognitivas. A sua fisiopatologia se dá pela deposição exorbitante de placas de β -amiloide, emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs) com proteína tau hiperfosforilada. Assim, a comunicação sináptica fica comprometida, e conseqüentemente manifesta um declínio progressivo da memória, função executiva, atenção, concentração, entre outras (WANG et al., 2022). A doença de Parkinson (DP) é causada pela degeneração de neurônios que sintetizam o neurotransmissor dopamina em uma região do cérebro conhecida por núcleo da base, em uma estrutura chamada de substância negra, o que repercute na redução da quantidade de dopamina, ocorrendo tremores nas extremidades das mãos, lentidão de movimentos, rigidez muscular e desequilíbrio,

¹ Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-PB, saviofarm@gmail.com;

² Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-PB, aleselfamene@gmail.com;

³ Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-PB, adv.alandavyd09@gmail.com;

⁴ Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-PB, eduardosarmiento88@hotmail.com;

⁵ Bióloga. Doutora em Biotecnologia da Saúde pela Universidade Federal da Paraíba e docente da Faculdade de Medicina Nova Esperança-PB, isabelaarruda@yahoo.com.br.



alteração na fala, entre outros achados clínicos (SANTOS et al., 2019; JUNIOR et al., 2020). A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune incurável, acometendo o sistema nervoso, que se caracteriza pela desmielinização dos neurônios no cérebro e na medula espinhal, resultando em fraqueza muscular, inflamação muscular e perda da coordenação motora nos indivíduos (HEMMER et al., 2015; MOLLINAR et al., 2020).

Novas alternativas terapêuticas têm sido consideradas para dar uma melhora na qualidade de vida nas pessoas acometidas. Neste viés, produtos fitocanabinóides não psicomiméticos à base da plantas *Cannabis Sativa*, destacando o canabidiol (CBD), têm tomado proporções relevantes para o controle de manifestações clínicas, como: controle dos sintomas não motores (sono, ansiedade, psicoses e depressão), sintomas motores (tremores e rigidez muscular) e melhora na cognição (SILVA et al, 2021). Nos últimos anos, inúmeros estudos tem apresentado os efeitos do CBD a nível molecular, com ação anti-inflamatória, antioxidante, anti-apoptótica e a neuroprotetora, alvos esses que estão diretamente correlacionados a fisiopatologia das DN (FRANDSEN; NARAYANASAMY, 2022).

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi de revisar de forma sistêmica e fazer uma análise sob a eficácia e os benefícios da terapia com o uso do canabidiol, com foco no seu potencial neuroprotetor e regulador nas DN, bem como sua contribuição na melhora da qualidade de vida dos indivíduos.

METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)

Esta pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva da literatura, realizada no período entre março a maio de 2022. O estudo teve como pergunta norteadora: “Qual a eficácia da terapêutica do CBD com ênfase na neuroproteção e nas doenças neurodegenerativas?”. Na estruturação desta pergunta, analisamos à estratégia PICO (JBI, 2011): participantes; intervenção; comparação e desfecho (“outcomes”). Para isso, a busca de artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas: PubMed/Medline e LILACS, na estratégia de busca por publicações com relações ao “uso de canabidiol nas doenças neurodegenerativas”. Foram utilizados os seguintes descritores: canabidiol, doenças neurodegenerativas, neuroproteção, neuroprotective. Os critérios de inclusão foram: artigos com texto completo, estudos publicados em inglês e português, priorizados os trabalhos de 2013-2022. Além do mais, aplicou-se os critérios de exclusão, sendo excluído aqueles artigos que não contemplavam a pergunta norteadora, após leitura do título, resumo e resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da pesquisa nas bases de dados, resultou a identificação de 155 artigos, sendo 7 encontrados no LILACS e 148 no PubMed. Foi feita a leitura dos títulos e resumos de forma minuciosa. Foram selecionadas 2 referências cruzadas, totalizando 13 artigos e excluídos os 142 restantes. No seguimento da análise dos artigos selecionados, e dos achados científicos, foram apontadas diversas propriedades neuroprotetoras e reguladoras nas doenças neurodegenerativas, e assim feito uma análise subjetiva para seleção.

Um grande número de estudos pré-clínicos em animais demonstra que o CBD age diretamente na neuroproteção contra danos cerebrais agudo e crônicas em diferentes estágios e espécies de desenvolvimento em animais. O CBD demonstrou ser protetor no córtex neuronal contra a neurotoxicidade do neurotransmissor glutamato. Reduziu o dano necrótico e apoptótico cortes do encéfalo em camundongos recém-nascidos, em ratos que foram submetidos a falta de oxigênio e em leitões imaturos. A redução das respostas inflamatórias da micróglia ou dos astrócitos demonstrou ser um fator de grande importância no processo neuroprotetor (KOZELA; JUKNAT; VOGEL, 2017).

O CBD é capaz de aumentar a fagocitose e a depuração do peptídeo beta-amiloide pela expressão do canal proteico transiente potencial vanilóide (TRPV2) aumentando a expressão de mRNA dos receptores relacionados à fagocitose, no qual foi reduzida no córtex e hipocampo de camundongos com DA e pacientes. Destaca-se também, que o tratamento com canabidiol atenuou com sucesso a neuroinflamação, melhorando simultaneamente a função mitocondrial e a produção de adenosina trifosfato (YANG et al, 2022). Além disso, outro estudo demonstrou uma redução de peptídeo beta-amiloide no hipocampo e córtex, e a prevenção neurodegeneração hipocampal nessas áreas, diminuindo a hiperfosforilação da tau, regulando a migração de células micróglia e com um efeito protetor contra a neurotoxicidade mediada por A β (CAMPOS et al, 2013; SOUSA; MARQUES, 2019). Em ratos que foram induzidos a isquemia cerebral, o CBD atenuou a neurodegeneração do hipocampo e aumentou os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Além disso, o CBD protegeu os neurônios contra os efeitos deletérios no número de espinhas dendríticas. Esses resultados sugerem que os efeitos neuroprotetores do CBD contra deficiências de memória na plasticidade sináptica no hipocampo (MEYER et al, 2021).

Um estudo recente mostrou que CBD é capaz de prevenir danos celulares mediados por metil-glioxal através do aprimoramento da via neural da glioxalase e prolongar a vida útil de camundongo. Ele destacou a atividade neuroprotetora em uma variedade de doenças, incluindo epilepsia, isquemia. O mecanismo da atividade neuroprotetora do CBD envolve a

modulação de moléculas sinalizadoras, na qual agiu suprimindo citocinas inflamatórias enquanto aumenta a produção de citocinas e compostos anti-inflamatórios. Em um modelo experimental de encefalite autoimune de EM, o CBD também foi capaz de modular o sistema imunológico neuroinflamatório, prevenindo a super-ativação das células gliais, uma característica comum em DN. O tratamento com CBD regulou negativamente a transcrição gênica de citocinas pró-inflamatórias, enquanto simultaneamente aumentava a transcrição gênica da citocina anti-inflamatória (FRANDSEN; NARAYANASAMY, 2022).

Os animais tratados com CBD apresentaram redução da degeneração nigroestriatal acompanhada de recuperação do desempenho motor. Em face a isso, o CBD, ao ativar o potencial do receptor transitório astrocitário vanilóide (TRPV1), aumentou a resposta neuroprotetora endógena do fator neurotrófico ciliar (CNTF). Particularmente, a ativação de TRPV1 em astrócitos aumenta a síntese de CNTF, aumentando a viabilidade de neurônios dopaminérgicos prevenindo a neurodegeneração e regulando na recuperação da resposta motora em modelos de ratos (GIULIANO et al, 2021). Até o presente momento, o CBD tem sido evidenciado como uma boa opção de tratamento de patologias de causa primária e secundária (BEZERRA et al, 2020). É válido salientar, que um ensaio clínico realizado duplo-cego vigente, com propósito de testar o efeito do CBD em 21 pacientes com DP, no qual os mesmos não apresentavam nenhuma patologia de origem psiquiátrica, na posologia 75mg ou 300mg por dia de CBD versus placebo durante 6 semanas, com isso notou-se uma melhora na qualidade de vida e bem-estar dos pacientes, e também que essa dose é bastante segura. (JUNIOR et al, 2020; MOLLINAR et al, 2020; ALMEIDA, 2021).

Vale ressaltar, que o efeito agonista nos receptores canabinóides CB1/CB2, demonstraram melhorar as deficiências motoras na EM e diminuiu a infiltração de células T e a neuroinflamação no sistema nervoso central. Assim, a ativação neuronal de CB1 demonstrou exercer efeitos neuroprotetores, enquanto a ativação de CB2 em células T foi evidenciada como tendo um efeito imunossupressor direto em camundongos, o que demonstra uma grande eficácia nesse tipo de condição, uma vez que a desmielinização está diretamente ligada a resposta imunológica (CHARYTONIUK et al, 2020; AKTER et al., 2021). Destarte, o CBD em seres humanos foi capaz de reduzir inflamação, ansiedade, vômito e náusea; além disso, foi proposto que eles atuem como agentes neuroprotetores e antioxidantes. O uso estratégico de ambos os compostos foi relatado para alívio da dor no câncer e alívio da dor neuropática na esclerose múltipla e nas DN (PATRICIO et al, 2020).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da análise exposta, foi possível constatar que as propriedades do CBD como uma alternativa terapêutica em tratamento de distúrbios neurodegenerativos é de grande valia. Observou-se na pesquisa que o uso do CBD tem grande potencial, tanto em estudos pré-clínicos como também clínicos, neuroprotetor e anti-inflamatório, e atualmente está se tornando cada vez mais acessível no arsenal terapêutico. Portanto, as evidências até o presente momento são bastante promissoras devido a ser um produto natural e bastante seguro, no entanto, é válido ressaltar que há necessidade de mais estudos observacionais e de intervenção a longo prazo, para melhor consolidar a sua aplicação na prática clínica.

Palavras-chave: Canabidiol, Neuroproteção, Doenças Neurodegenerativas, Qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

AKTER, R. et al. A Comprehensive Analysis into the Therapeutic Application of Natural Products as SIRT6 Modulators in Alzheimer's Disease, Aging, Cancer, Inflammation, and Diabetes. **International Journal of Molecular**, v. 22, n. 8, p. 1-23, 2021.

ALMEIDA, C. M. O. **Canabidiol no tratamento do transtorno comportamental do sono REM associado à doença de Parkinson: um ensaio clínico duplo-cego placebo controlado**. 2021. Tese (Doutorado em Neurologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

BEZERRA, L. R. et al. Medicamento derivado da maconha: Canabidiol e seus efeitos no tratamento de doenças do sistema nervoso. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 94755-94765, 2020.

CAMPOS, A. C. et al. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 6, p. 1407-1419, 2013.

CHARYTONIUK, T. et al. Can physical activity support the endocannabinoid system in the preventive and therapeutic approach to neurological disorders?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 12, p. 4221, 2020.

FRANSEN, J.; NARAYANASAMY, P. Effect of Cannabidiol on the Neural Glyoxalase Pathway Function and Longevity of Several *C. elegans* Strains Including a *C. elegans* Alzheimer's Disease Model. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 13, n. 8, p. 1165-1177, 2022.

GIULIANO, C. 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.



GONÇALVES, G. O uso do canabidiol para combater doenças neurodegenerativas. *Medicina S/A*. Disponível em: <https://medicinasasa.com.br/artigo-gabriela-goncalves/> 2019.

HEMMER, B. et al. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 406-419, 2015.

JUNIOR, N. C. F. et al. Cannabidiol and cannabinoid compounds as potential strategies for treating Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. **Neurotoxicity Research**, v. 37, n. 1, p. 12-29, 2020.

KOZELA, E.; JUKNAT, A.; VOGEL, V. Modulation of astrocyte activity by cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p.1669-1689, 2017.

MEYER, E. et al. Cannabidiol confers neuroprotection in rats in a model of transient global cerebral ischemia: impact of hippocampal synaptic neuroplasticity. **Molecular Neurobiology**, v. 58, n. 10, p. 5338-5355, 2021.

MOLLINAR, A. B. P. et al. O uso da maconha para o tratamento da esclerose múltipla. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 77565-77575, 2020.

PATRICIO, F. et al. Cannabidiol as a therapeutic target: evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in Parkinson's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 595635, 2020.

REIS, J. P. et al. Ação terapêutica da cannabis sativa em doenças neurodegenerativas. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 40100-40112, 2022.

SANTOS, R. G. et al. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 1, p. 46-51, 2019.

SI, Z.; SUN, L.; WANG, X. Evidence and perspectives of cell senescence in neurodegenerative diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 137, 2021.

SILVA, M. T. et al. Eficácia do canabidiol na melhora da qualidade de vida do paciente com Parkinson: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e09101320768-e09101320768, 2021.

SOUSA, I. G. D; MARQUES N. M. Descobertas sobre o uso de cannabis na doença de alzheimer: uma revisão da literatura. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO, **Anais eletrônicos...** Campina Grande, 2019.

YANG, S. et al. Cannabidiol Enhances Microglial Beta-Amyloid Peptide Phagocytosis and Clearance via Vanilloid Family Type 2 Channel Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5367, 2022.