

EXPLORANDO O POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CANABINOIDES EM DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Guilherme Henrique Louzada de Souza¹

Vanessa Celles Moreira²

Pedro Philippe Pinto Moreira³

Thamyrez Quezia de Assis⁴

Ana Carolina Messias de Souza Ferreira da Costa⁵

Edenilze Teles Romeiro⁶

Gabriel Eledi Duarte⁷

Stefany Paula Torres Pinto⁸

Lillian Torres Soares Pessoa⁹

Renner Pereira da Silva Melo¹⁰

RESUMO: Os canabinoides, compostos derivados da planta de cannabis, têm sido objeto de crescente interesse devido ao seu potencial terapêutico em doenças neurológicas. Este artigo explora as descobertas recentes sobre o uso de canabinoides como tratamento para condições neurológicas, examinando suas propriedades neuroprotetoras, efeitos na neuroinflamação, alívio da dor neuropática e possíveis aplicações em distúrbios neuropsiquiátricos. Às evidências sugerem que os canabinoides podem desempenhar um papel significativo na modulação da neuroinflamação, reduzindo respostas inflamatórias prejudiciais que estão implicadas em doenças neurológicas. Além disso, eles têm demonstrado potencial neuroprotetor, promovendo a sobrevivência e a saúde das células neurais em situações de estresse. Isso abre caminho para possíveis aplicações no tratamento de doenças neurodegenerativas. A capacidade dos canabinoides de aliviar a dor neuropática é outra área de destaque, oferecendo uma alternativa potencial aos tratamentos convencionais. Estudos têm demonstrado que canabinoides, como o CBD, podem interagir com vias de sinalização da dor, proporcionando alívio aos pacientes que sofrem de dor crônica. Além disso, a pesquisa sugere que os canabinoides podem ter benefícios no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, como ansiedade e depressão. A interação dos canabinoides com os sistemas de neurotransmissão pode contribuir para o equilíbrio das funções cerebrais, influenciando positivamente o estado mental dos pacientes. Embora as descobertas sejam promissoras, é importante notar que a pesquisa sobre canabinoides em doenças neurológicas está em andamento e muitos aspectos ainda precisam ser elucidados. Considerações éticas, regulatórias e de segurança também devem ser cuidadosamente avaliadas à medida que os canabinoides se tornam uma opção terapêutica mais amplamente explorada. Em suma, este artigo apresenta uma visão abrangente do potencial terapêutico dos canabinoides em doenças neurológicas. Enquanto mais pesquisas são necessárias para compreender completamente seus mecanismos de ação e benefícios clínicos, os canabinoides emergem como uma área empolgante de estudo que pode oferecer esperança e novas opções terapêuticas para pacientes com doenças neurológicas.

Palavras-chave: Canabinoides. Terapia Neurológica. Potencial Terapêutico.

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora.

² Universidade Federal de Juiz de Fora.

³ Universidade Federal do Ceará.

⁴ Universidade Federal de Roraima.

⁵ Universidade Federal Rural de Pernambuco.

⁶ Universidade Federal Rural de Pernambuco.

⁷ Universidade Estadual de Montes Claros.

⁸ Universidade de Vassouras.

⁹ Faculdade de Medicina Nova Esperança.

¹⁰ IMEPAC.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve um crescente interesse na investigação do potencial terapêutico dos canabinoides no contexto de doenças neurológicas. Os canabinoides, compostos naturais encontrados na planta *Cannabis sativa* e seus derivados sintéticos, têm sido objeto de estudos extensos devido às suas propriedades neuroativas e à capacidade de interagir com o sistema endocanabinoide no cérebro e em outros órgãos do corpo. Através de sua influência sobre receptores específicos e vias de sinalização molecular, os canabinoides apresentam um intrigante potencial para a modulação de diversos processos fisiológicos relacionados à função cerebral e à resposta imunológica.

A doença neurológica é um campo complexo e vasto, abrangendo uma variedade de condições que afetam o sistema nervoso central e periférico. Essas condições podem variar desde distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Parkinson e a esclerose múltipla, até transtornos neuropsiquiátricos como a epilepsia e a dor neuropática. Embora as opções de tratamento convencionais tenham progredido, muitos pacientes ainda enfrentam desafios significativos na gestão de sintomas debilitantes e na melhoria da qualidade de vida. Nesse contexto, os canabinoides emergiram como uma possível abordagem terapêutica, gerando uma crescente base de evidências científicas que sustentam suas potenciais aplicações.

Esta revisão tem como objetivo explorar o crescente corpo de conhecimento sobre o uso de canabinoides no tratamento de doenças neurológicas. Serão analisados os principais canabinoides, como o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), e seus efeitos sobre os sistemas neuroinflamatório, neuroprotetor e modulador da dor. Além disso, serão discutidos os estudos clínicos mais recentes que investigam a eficácia e a segurança dos canabinoides em pacientes com doenças neurológicas específicas. Por meio dessa análise, pretende-se fornecer uma visão abrangente das perspectivas atuais e futuras dos canabinoides como uma abordagem terapêutica inovadora e promissora para uma variedade de doenças neurológicas, oferecendo insights valiosos para pesquisadores, clínicos e pacientes interessados nesse campo em constante evolução.

METODOLOGIA

Definição da Estratégia de Pesquisa: Primeiramente, é importante definir os termos de busca e as palavras-chave relacionadas ao tema, como "canabinoides", "doenças neurológicas", "tratamento", "neuroinflamação", "neuroproteção" e outros relevantes. A

estratégia de pesquisa deve incluir bases de dados científicas, como PubMed, Scopus e Web of Science, além de outros recursos como revisões sistemáticas e bancos de dados de ensaios clínicos.

Seleção e Triagem de Artigos: Após a busca inicial, os resultados serão analisados e triados com base em critérios de inclusão e exclusão predefinidos. Os critérios podem incluir relevância do título/abstract, período de publicação, tipo de estudo (ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões) e idioma. Os artigos selecionados serão organizados em uma ferramenta de gestão de referências bibliográficas.

Análise e Síntese dos Estudos: Os artigos selecionados serão lidos e analisados em profundidade para identificar informações relevantes sobre o uso de canabinoides no tratamento de doenças neurológicas. Serão coletados dados sobre os tipos de canabinoides estudados, suas ações neuroativas, resultados clínicos, eficácia, segurança e possíveis mecanismos de ação. A síntese dos estudos permitirá identificar tendências e lacunas na literatura.

Classificação e Categorização: Com base na análise, os estudos serão categorizados de acordo com os tipos de doenças neurológicas estudadas, os tipos de canabinoides utilizados, os resultados clínicos relatados e outros parâmetros relevantes. Essa categorização ajudará a organizar as informações de maneira clara e a identificar padrões de uso terapêutico.

Discussão e Contextualização: Os resultados dos estudos serão discutidos à luz da literatura existente, destacando-se as implicações clínicas e os insights proporcionados pelo uso de canabinoides em doenças neurológicas. As limitações dos estudos também serão discutidas, juntamente com as possíveis direções futuras da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Efeitos dos Canabinoides na Neuroinflamação

Os efeitos dos canabinoides na neuroinflamação têm sido objeto de intensa pesquisa devido ao potencial terapêutico desses compostos na modulação de respostas inflamatórias no sistema nervoso. Estudos recentes têm explorado como os canabinoides, incluindo o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), interagem com o sistema endocanabinoide e outros sistemas de sinalização para influenciar a neuroinflamação em doenças neurológicas.

Pesquisas sugerem que os canabinoides podem exercer efeitos anti-inflamatórios ao interagirem com receptores canabinoides CB₁ e CB₂ localizados em células do sistema imunológico e do sistema nervoso. Essa interação pode modular a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de células micróglia, reduzindo assim a resposta inflamatória exacerbada que pode contribuir para danos neuronais em doenças como a esclerose múltipla e a doença de Alzheimer.

Além disso, os canabinoides demonstraram a capacidade de modular vias de sinalização celular envolvidas na resposta inflamatória, incluindo a via NF- κ B (fator nuclear kappa B). A regulação dessa via pode resultar na redução da expressão de genes pró-inflamatórios e na inibição da produção de moléculas inflamatórias, contribuindo para a atenuação da neuroinflamação.

Estudos pré-clínicos e ensaios clínicos em modelos animais e em humanos têm investigado a eficácia dos canabinoides na modulação da neuroinflamação e seus efeitos benéficos na função cerebral. No entanto, ainda há lacunas na compreensão completa dos mecanismos moleculares subjacentes e na avaliação dos efeitos a longo prazo dos canabinoides na neuroinflamação.

Esses resultados sugerem que os canabinoides podem ter um papel importante na redução da neuroinflamação, proporcionando uma nova abordagem terapêutica para o tratamento de doenças neurológicas associadas à inflamação cerebral desregulada. No entanto, mais pesquisas são necessárias para esclarecer os mecanismos exatos e para traduzir esses achados em estratégias clínicas eficazes e seguras.

Neuroproteção e Reparo Neural

A neuroproteção e o reparo neural são aspectos cruciais no contexto das doenças neurológicas, e os canabinoides têm sido estudados por seu potencial papel nesses processos. Pesquisas recentes têm investigado como os canabinoides podem desempenhar um papel na proteção das células nervosas e na promoção da regeneração e reparo em condições neurodegenerativas e lesões cerebrais.

Estudos em modelos animais sugerem que os canabinoides, especialmente o CBD, podem ter propriedades neuroprotetoras. Esses compostos têm sido associados à redução do estresse oxidativo e à modulação de vias de sinalização que estão envolvidas na morte celular programada (apoptose). Além disso, os canabinoides podem influenciar a expressão

de genes relacionados à sobrevivência celular, o que pode resultar na preservação das células nervosas e na prevenção da progressão de doenças neurodegenerativas.

No que diz respeito ao reparo neural, estudos sugerem que os canabinoides podem promover a plasticidade cerebral e a regeneração de neurônios. A ativação de receptores canabinoides tem sido associada ao aumento da proliferação e diferenciação de células-tronco neurais, bem como ao crescimento de neuritos e à formação de sinapses. Esses efeitos podem ser particularmente relevantes para o tratamento de lesões cerebrais traumáticas e doenças neurodegenerativas em que ocorre a perda de neurônios.

Ensaio clínico e estudos em modelos animais também exploraram o potencial dos canabinoides no tratamento de condições como a doença de Parkinson, a esclerose múltipla e a lesão cerebral traumática. Embora os resultados sejam promissores em alguns casos, ainda há desafios a serem superados, como a identificação das doses ideais e a compreensão dos mecanismos específicos pelos quais os canabinoides promovem a neuroproteção e o reparo neural.

Em suma, os canabinoides apresentam um intrigante potencial para a promoção da neuroproteção e do reparo neural em doenças neurológicas. No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente os mecanismos envolvidos e para traduzir esses achados em estratégias terapêuticas eficazes e seguras para pacientes que enfrentam desafios relacionados à perda neuronal e danos cerebrais.

Redução da Dor Neuropática e Sintomas Neurológicos

Os canabinoides têm sido estudados por seu potencial na redução da dor neuropática e no alívio de sintomas neurológicos associados a várias condições, como neuropatia diabética, esclerose múltipla e lesões de medula espinhal. A pesquisa tem se concentrado em como os canabinoides interagem com o sistema endocanabinoide e outros sistemas de sinalização neural para modular a percepção da dor e aliviar os sintomas neurológicos.

Estudos pré-clínicos sugerem que os canabinoides, especialmente o THC e o CBD, podem exercer efeitos analgésicos em modelos de dor neuropática. Isso ocorre por meio da interação com os receptores canabinoides CB₁ e CB₂ localizados em neurônios envolvidos na transmissão da dor. Os canabinoides podem influenciar a liberação de neurotransmissores envolvidos na modulação da dor, como a serotonina e a noradrenalina, resultando em uma diminuição da sensação dolorosa.

Além disso, os canabinoides têm sido investigados quanto à sua capacidade de aliviar outros sintomas neurológicos, como espasticidade, tremores e distúrbios do sono. Estudos em pacientes com esclerose múltipla, por exemplo, relataram uma redução na gravidade dos sintomas de espasticidade e melhora na qualidade do sono após o uso de canabinoides.

Os resultados de ensaios clínicos também têm mostrado promissores para o uso de canabinoides no tratamento da dor neuropática. No entanto, a eficácia dos canabinoides pode variar entre os pacientes e depende de fatores como a dose, a via de administração e a composição da formulação utilizada.

É importante ressaltar que, apesar dos resultados positivos, ainda existem desafios a serem superados no uso de canabinoides para o tratamento da dor neuropática e de sintomas neurológicos. A padronização das formulações, a determinação das doses ideais e a compreensão dos possíveis efeitos colaterais são áreas que requerem mais investigação.

Em resumo, os canabinoides têm demonstrado potencial no alívio da dor neuropática e no tratamento de sintomas neurológicos em várias condições. A pesquisa continua a explorar como esses compostos podem ser incorporados de maneira segura e eficaz nas estratégias de manejo da dor e tratamento de sintomas neurológicos, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes.

Efeitos dos Canabinoides em Distúrbios Neuropsiquiátricos

Os canabinoides têm sido objeto de estudos intensivos para entender seu potencial no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, como ansiedade, depressão, transtorno do espectro autista (TEA) e esquizofrenia. Pesquisas recentes têm explorado como os canabinoides podem influenciar os sistemas de sinalização neural envolvidos na regulação do humor, ansiedade e comportamento, bem como os possíveis mecanismos subjacentes a esses efeitos.

Para distúrbios de ansiedade e depressão, há evidências de que os canabinoides, especialmente o CBD, podem ter efeitos ansiolíticos e antidepressivos. Estudos em modelos animais e ensaios clínicos em humanos têm relatado a capacidade do CBD em modular a atividade de neurotransmissores como a serotonina e a dopamina, que desempenham um papel crucial na regulação do humor. Além disso, os canabinoides podem influenciar a plasticidade cerebral e a neurogênese, processos que estão implicados na patofisiologia da depressão e da ansiedade.

No caso do transtorno do espectro autista, estudos têm investigado o potencial dos canabinoides em modular sintomas como hiperatividade, irritabilidade e dificuldades sociais. Embora os resultados sejam variáveis e os mecanismos não estejam completamente elucidados, alguns estudos sugerem que os canabinoides podem afetar a conectividade neural e a regulação da neurotransmissão, que podem ser alteradas no TEA.

No entanto, é importante observar que o uso de canabinoides no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos também é controverso, e os efeitos podem ser complexos e variáveis. Em alguns casos, o uso de canabinoides, especialmente o THC, pode estar associado a efeitos adversos, como a exacerbação da ansiedade e sintomas psicóticos.

A pesquisa atual está focada na compreensão mais detalhada dos mecanismos pelos quais os canabinoides influenciam a função neural em distúrbios neuropsiquiátricos e na avaliação de sua eficácia e segurança em ensaios clínicos bem controlados. Embora haja promessa nesse campo, é necessário equilibrar os potenciais benefícios com os riscos associados ao uso de canabinoides em distúrbios neuropsiquiátricos, especialmente considerando a complexidade dessas condições e as diferenças individuais dos pacientes.

Estudos Clínicos e Eficácia dos Canabinoides

A investigação da eficácia dos canabinoides por meio de estudos clínicos é um componente crucial para compreender seu potencial terapêutico em diversas condições médicas. Nos últimos anos, uma série de estudos clínicos tem se concentrado em avaliar os efeitos dos canabinoides em uma variedade de condições de saúde, incluindo doenças neurológicas, dor crônica, distúrbios neuropsiquiátricos e outros.

Os estudos clínicos têm examinado diferentes aspectos dos canabinoides, como o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), em diferentes formulações e vias de administração, como óleos, extratos, cápsulas e inalação. Eles têm investigado tanto a segurança quanto a eficácia dos canabinoides em pacientes, com o objetivo de oferecer evidências científicas robustas sobre seus benefícios terapêuticos.

Os resultados dos estudos clínicos têm sido variados, mostrando eficácia dos canabinoides em algumas condições, como no tratamento de convulsões em certos tipos de epilepsia refratária, bem como em alívio da dor em pacientes com câncer e dor neuropática. Também há evidências sugerindo que os canabinoides podem ter efeitos positivos em distúrbios neuropsiquiátricos, como ansiedade e insônia.

No entanto, é importante ressaltar que nem todos os estudos clínicos têm demonstrado benefícios claros dos canabinoides, e há controvérsias em relação a alguns resultados. Além disso, a interpretação dos resultados é muitas vezes influenciada por fatores como a dose, a duração do tratamento e as características específicas dos pacientes.

Outra consideração importante nos estudos clínicos é a segurança dos canabinoides, especialmente em relação aos potenciais efeitos adversos, interações medicamentosas e efeitos a longo prazo. O uso de canabinoides também pode estar sujeito a regulamentações legais e restrições em diferentes países.

Em conclusão, os estudos clínicos desempenham um papel fundamental na avaliação da eficácia e segurança dos canabinoides como tratamentos médicos. Embora haja resultados promissores em algumas condições, é necessário continuar a pesquisa para entender completamente o potencial terapêutico dos canabinoides, identificar as melhores abordagens de tratamento e abordar quaisquer preocupações de segurança.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças neurológicas representam um desafio significativo para a medicina moderna, muitas vezes causando impactos debilitantes na qualidade de vida dos pacientes. À medida que continuamos a busca por abordagens terapêuticas inovadoras, os canabinoides emergem como um campo de estudo promissor na busca por soluções eficazes e seguras. Este artigo buscou explorar o potencial terapêutico dos canabinoides em doenças neurológicas, examinando uma série de aspectos e descobertas relevantes.

Ficou evidente a capacidade dos canabinoides de interagir com o complexo sistema endocanabinoide, que desempenha um papel fundamental na regulação de processos neuroinflamatórios, neurotransmissão e homeostase neural. Essa interação oferece oportunidades para modular os mecanismos subjacentes a doenças neurológicas, seja através da redução da neuroinflamação, neuroproteção, estímulo à regeneração neuronal ou modulação de vias de sinalização neuronal.

O estudo detalhado sobre o uso de canabinoides no tratamento de diferentes condições neurológicas revelou resultados variados, com evidências promissoras em algumas áreas, como epilepsia refratária e dor neuropática. No entanto, é importante reconhecer que os efeitos dos canabinoides podem ser complexos e variáveis, dependendo de fatores como a formulação, dose e perfil do paciente.

As considerações éticas e regulatórias também emergem como uma parte crucial desse panorama. À medida que os canabinoides ganham destaque como potenciais terapias, é fundamental abordar questões como a legalização, acesso, monitoramento e padrões de qualidade para garantir o uso seguro e eficaz.

Além disso, é importante destacar que a pesquisa sobre canabinoides em doenças neurológicas está em constante evolução. Novas descobertas estão moldando nossa compreensão dos mecanismos de ação e os resultados clínicos, enquanto desafios e questões permanecem para serem explorados.

Em resumo, este artigo buscou fornecer uma visão abrangente do potencial terapêutico dos canabinoides em doenças neurológicas. Enquanto avançamos, é essencial que pesquisadores, profissionais de saúde e legisladores continuem a colaborar para expandir nosso conhecimento, desenvolver estratégias de tratamento eficazes e garantir o uso responsável e ético dos canabinoides no contexto das doenças neurológicas. Ao fazer isso, podemos esperar uma contribuição significativa para o campo da medicina neurológica e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições desafiadoras.

REFERÊNCIAS

- Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-2020.
- Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):245-259.
- Fernandez-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):323-333.
- Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017;175:133-150.
- Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(S1):11S-19S.
- Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, et al. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):699-730.
- Hill AJ, Mercier MS, Hill TD, Glyn SE, Jones NA, Yamasaki Y, Futamura T, Duncan M, Stott CG, Stephens GJ, Williams CM, Whalley BJ. Cannabidiol is anticonvulsant in mouse and rat. *Br J Pharmacol.* 2012 Nov;167(8):1629-42.

Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*. 2019 Feb 20;24(4):775.

Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. 2017;175:133-150.

McAllister SD, Soroceanu L, Desprez PY. The Antitumor Activity of Plant-Derived Non-Psychoactive Cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(2):255-267.

Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(2):323-333.

Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(3):271-280.

Ahmed AI, van den Elsen GAH, Colbers A, et al. Cannabinoids: From pot to lab. *Int J Pharm*. 2018;537(1-2):15-25.

Iannotti FA, Hill CL, Leo A, et al. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(11):1131-1141.

Benbadis SR. Medical marijuana for epilepsy: a mixed bag. *Epilepsy Curr*. 2015;15(6):352-354.

Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1276-1280.

Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(4):413-430.

Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*. 2018;9:2009.

Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012;5(5):529-552.

Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):139-154.