

Abordagem terapêutica do Canabidiol sobre as Doenças Neurodegenerativas: avaliação dos efeitos na progressão dessas doenças e seus sintomas

**Therapeutic approach of cannabidiol on neurodegenerative diseases: evaluation of the effects on
the progression of these diseases and their symptoms**

**Enfoque terapêutico del canabidiol en enfermedades neurodegenerativas: evaluación de los efectos
sobre la progresión de estas enfermedades y sus síntomas**

Recebido: 08/06/2022 | Revisado: 14/06/2022 | Aceito: 17/06/2022 | Publicado: 19/06/2022

Ana Luiza Magalhães Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4358-8345>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: analuizamagalhaes22@gmail.com

Ana Gabriela Hannum Noletto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-277X>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: anahannumn@gmail.com

Ana Laura Barra Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7769-2728>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: al.borges02@gmail.com

Bárbara da Costa Santana Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-2473>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: barbaracsborges@outlook.com

Giovanna Borges Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5030-338X>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: giovannabmagalhaes09@gmail.com

Luana Alves Simões

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9138-3286>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: luanalas@outlook.com

Rodrigo Scalante de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7982-9855>
Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, Brasil
E-mail: rodrigo.moura@docente.unievangelica.edu.br

Resumo

As atuais terapias de diversas doenças neurodegenerativas, como doença de Parkinson, doença de Alzheimer e Esclerose múltipla, necessitam de constante aprimoramento, visando trazer progresso na qualidade de vida, melhora sintomatológica, e possivelmente recuperação. Desta forma, essa revisão de literatura integrativa visa entender como o Canabidiol (CBD) pode ser utilizado no tratamento de doenças neurodegenerativas, analisando a sua aplicabilidade, seus efeitos terapêuticos e o método no qual essa substância é usada em sua forma medicinal. A partir de uma busca nas bases de dados PubMed, BVS e LILACS, foram selecionados artigos em língua inglesa, publicados entre os anos de 2016 e 2021, os quais abordaram o assunto e aprofundaram-se nos efeitos do CBD desde as doenças neurodegenerativas de forma geral até as seguintes doenças de forma específica: Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, Esclerose Tuberosa, Doença de Alzheimer e Doença de Huntington. Realizada a análise integrativa, chegou-se à conclusão de que o CBD é um agente neuroprotetor e anti-inflamatório, atuando na melhora do desempenho motor, na diminuição da dor e na espasticidade. Portanto, é possível concluir que, apesar de serem necessários mais estudos acerca dos seus efeitos e mecanismos terapêuticos, o canabidiol é uma substância viável e benéfica na utilização em novas terapias de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Canabidiol; Sinalização de Canabidiol; Doenças neurodegenerativas; Tratamento.

Abstract

Several neurodegenerative diseases current therapies, such as for Parkinson's disease, Alzheimer's disease and Multiple Sclerosis, need constant improvement, aiming to enhance quality of life, symptomatic improvement, and possibly recovery. Thus, this integrative literature review aims to understand how Cannabidiol (CBD) can be used in

the treatment of neurodegenerative diseases, analyzing applicability, therapeutic effects and the method in which this substance is used as this medicinal form. From a search in PubMed, VHL and LILACS databases, articles in English were selected, published between the years 2016 and 2021, which addressed the subject and delved into the effects of CBD on neurodegenerative diseases, specifically: Parkinson's Disease, Multiple Sclerosis, Tuberos Sclerosis, Alzheimer's Disease and Huntington's Disease. After performing the integrative analysis, it was concluded that CBD is a neuroprotective and anti-inflammatory agent, acting to improve motor performance, decrease pain and spasticity. Therefore, it is possible to conclude that, although more studies are needed about its effects and therapeutic mechanisms, cannabidiol is a viable and beneficial substance for use in new therapies for neurodegenerative diseases.
Keywords: Cannabidiol; Cannabinoid signaling; Neurodegenerative diseases; Treatment.

Resumen

Las terapias actuales para varias enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple, necesitan una mejora constante, con el objetivo de lograr un progreso en la calidad de vida, una mejoría sintomática y posiblemente una recuperación. Así, esta revisión integrativa de la literatura tiene como objetivo comprender cómo se puede utilizar el Cannabidiol (CBD) en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, analizando su aplicabilidad, sus efectos terapéuticos y el método en el que se utiliza esta sustancia en su forma medicinal. A partir de una búsqueda en las bases de datos PubMed, BVS y LILACS, se seleccionaron artículos en inglés, publicados entre los años 2016 y 2021, que abordaran el tema y profundizaran en los efectos del CBD de enfermedades neurodegenerativas de manera que a las siguientes enfermedades específicamente: Parkinson Enfermedad, Esclerosis Múltiple, Esclerosis Tuberosa, Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Huntington. Luego de realizar el análisis integrativo, se concluyó que el CBD es un agente neuroprotector y antiinflamatorio, actuando para mejorar el desempeño motor, disminuir el dolor y la espasticidad. Por tanto, es posible concluir que, aunque se necesitan más estudios sobre sus efectos y mecanismos terapéuticos, el cannabidiol es una sustancia viable y beneficiosa para su uso en nuevas terapias para enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Cannabidiol; Señalización de cannabidiol; Enfermedades neurodegenerativas; Tratamiento.

1. Introdução

Doença neurodegenerativa é um termo que se refere a um complexo de distúrbios que causam, como fator comum e principal, a deterioração neuronal progressiva. Essa categoria de doenças atinge pessoas de todas as idades e afeta profundamente a qualidade de vida desses indivíduos, por acometer o corpo do indivíduo de forma progressiva, irreversível, sem cura e limitando suas funções mais básicas e essenciais. A exemplo de doenças neurodegenerativas, podem ser citadas a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson, a Doença de Huntington, a Esclerose múltipla e a Esclerose Lateral Amiotrófica (Marchi, et al., 2021). Tais doenças possuem as mais diversas causas, como fatores genéticos, ambientais, nutricionais e até mesmo relacionados ao sedentarismo. Atualmente, as doenças neurodegenerativas não possuem um tratamento efetivo ou fármacos específicos que levariam a cura, apenas recursos terapêuticos que atuam no alívio dos sintomas permitindo que o paciente consiga manter sua rotina de forma mais ativa pelo maior tempo possível e com menores complicações. O tratamento para esse grupo de doenças ainda é muito limitado, sendo representado majoritariamente por fármacos que levam a estabilização das funções que estão sendo prejudicadas, nas fases mais leves a moderadas da doença, e para os sintomas secundários da doença, mas não apresentam cura para esse grupo de doenças (Sheikh, et al., 2012). Ademais, à medida que a doença neurodegenerativa avança, destruindo tecidos neuronais, as terapias tornam-se ineficazes de modo a diminuir a expectativa de vida e trazer sofrimento ao paciente.

A partir disso, muitos estudos buscam compreender o efeito do Canabidiol (CBD), uma substância extraída da planta *Cannabis sp.*, como potencial terapêutico no tratamento de tais doenças pelas suas propriedades neuroprotetoras. O CBD é uma das diversas substâncias que a *Cannabis sp.* produz, pertencente à classe de canabinoides, assim como o Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC). Esse composto, ao contrário do THC por exemplo, não possui propriedades psicoativas e constitui grande parte dos extratos da planta, sendo objeto de estudo devido à suas características anti-inflamatórias, neuroprotetoras e antioxidantes.

Assim, essa revisão de literatura integrativa tem por objetivo analisar e comparar estudos mais recentes acerca do

tema, buscando compreender o método e os efeitos do CBD no tratamento de doenças neurodegenerativas.

2. Metodologia

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Para Sampieri et al. (2013) revisão de literatura trata-se de um estudo baseado na reunião de materiais e bibliografias selecionadas, através de uma busca precisa nas bases de dados disponibilizadas pela comunidade científica. Para a coleta do material nas bases de dados, são utilizadas as palavras-chave relacionadas ao assunto do estudo, de forma que a utilização de operadores booleanos (AND, OR e NOT) permitem apurar ainda mais os resultados e, conseqüentemente, o corpus da pesquisa (Sampieri et al., 2013).

A bibliografia e coleta de material colocados em pauta para a realização desta revisão integrativa de literatura em específico, foi efetuada nas seguintes bases de dados: PubMed, BVS e Lilacs. Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores na língua inglesa: “cannabidiol”, “neurodegenerative diseases” e “treatment”, juntamente com o operador booleano AND. Com o objetivo de assegurar uma busca mais abrangente, os descritores foram combinados em diferentes estratégias.

Para essa revisão foram selecionados 14 artigos, cujos critérios de inclusão definidos para a seleção foram: (1) publicação na língua inglesa; (2) relacionados ao objetivo deste trabalho; (3) publicação no período de 2016 a 2021. Em relação aos critérios de exclusão, utilizamos: (1) registros repetidos em plataformas diferentes; (2) artigos incompatíveis com o objetivo desta revisão; (3) revisões de literatura. Além disso, para a busca dos artigos, foi aplicado um recorte temporal para selecionar apenas artigos que tenham sido publicados no intervalo de tempo entre 2016 a 2022. O Quadro 1 resume, de forma sucinta, os artigos selecionados para esta revisão.

Quadro 1 – Título, ano e autoria do material coletado para esta revisão integrativa.

Item	Título	Ano	Autor(es)
1	Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy	2021	Abate et al.
2	Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder.	2021	Almeida et al.
3	Neuroprotection with the Cannabidiol Quinone Derivative VCE-004.8 (EHP-101) against 6-Hydroxydopamine in Cell and Murine Models of Parkinson's Disease. Molecules	2021	Burgaz et al.
4	Transcriptomic Analysis of Stem Cells Treated with Moringin or Cannabidiol: Analogies and Differences in Inflammation Pathways	2019	Chiricosta et al.
5	Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease	2020	Faria et al.
6	Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease.	2021	Giuliano et al.
7	Cannabidiol exerts protective effects in an in vitro model of Parkinson's disease activating AKT/mTOR pathway	2020	Gugliandolo et al.
8	Safety and efficacy of low-dose medical cannabis oils in multiple sclerosis	2021	Gustavsen et al.
9	Cannabidiol Reverses Deficits in Hippocampal LTP in a Model of Alzheimer's Disease.	2019	Hughes & Heron
10	A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease.	2016	Moreno et al.
11	Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial	2019	Riva et al.
12	Cannabidiol modulates phosphorylated rpS6 signalling in a zebrafish model of Tuberous Sclerosis Complex.	2019	Serra et al.
13	Antiapoptotic effects of cannabidiol in an experimental model of cognitive decline induced by brain iron overload.	2018	Silva et al.
14	Tetrahydrocannabinol: cannabidiol oromucosal spray for treating symptoms of multiple sclerosis spasticity: newest evidence.	2019	Ziemssen

Fonte: Dados da pesquisa coletados no PubMed, BVS e Lilacs (2022).

3. Resultados

A partir dos objetivos citados anteriormente, os artigos desta revisão foram divididos de acordo com as doenças abordadas por cada um, destacando os seus efeitos e viabilidade.

3.1 Doenças Neurodegenerativas em Geral

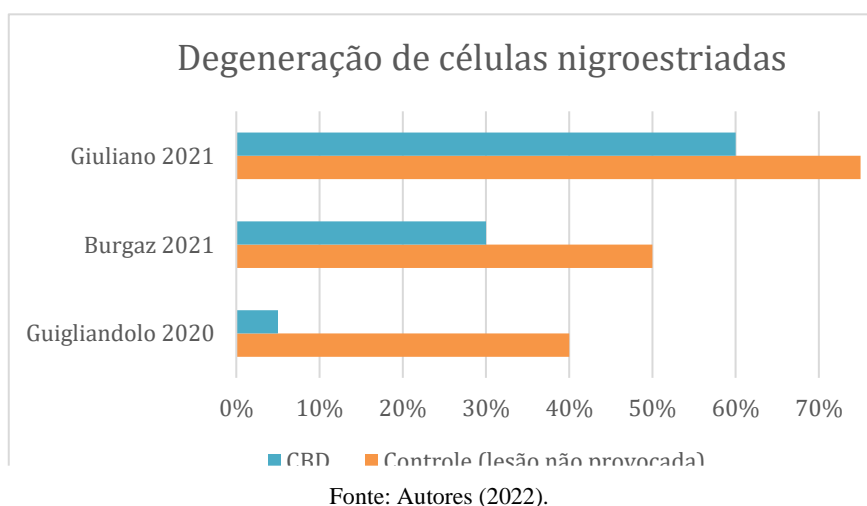
O artigo de Chiricosta et al. (2019), partiu do fato que doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), Esclerose Múltipla (MS) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) são caracterizadas por neuroinflamação que leva à morte celular. O potencial regenerativo das células-tronco mesenquimais gengivais humanas (hGMSCs) foi explorado na pesquisa para analisar o perfil transcriptômico humano dessas células quando tratadas com Canabidiol. Tal potencial pode ser usado como estratégia terapêutica para reparar os danos no tecido nervoso, partindo de estudos que demonstraram que as hGMSCs regulam o sistema imunológico pela inibição da proliferação de células T e B, reduzindo a apoptose e influenciando a produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias - neste estudo, o CBD foi descrito como eficiente na inibição da via inflamatória por Interleucina 1 (IL-1), na sinalização de Interleucina 6 (IL-6) e no aumento da atividade anti-inflamatória pela via do Fator Transformador de Crescimento B (TGF-B).

Silva et al. (2018) estuda o potencial neuroprotetor do CBD diante do acúmulo de ferro em regiões cerebrais seletivas e relevantes para doenças associadas a processos neurodegenerativos, como o observado em doenças a exemplo de Alzheimer (AD), Parkinson (PD) e Huntington (HD). Foi possível chegar à conclusão que o CBD tem efeitos neuroprotetores, pelo menos em parte por bloquear a apoptose induzida por ferro ou mesmo em estágios mais avançados, após a sobrecarga de ferro, prevenindo a ativação apoptótica pela via intrínseca.

3.2 Doença de Parkinson (DP)

Dos artigos analisados, 5 abordaram a doença de Parkinson e seus sintomas relacionados. Em modelos animais de doença de Parkinson o tratamento com CBD em doses de 20mg/kg (Burgaz et al., 2021) ou 10mg/kg (Giuliano et al., 2021) possibilitou uma menor degeneração dos núcleos nigro-estriados em relação aos controles e melhor desempenho em testes motores. Gugliandolo et al. (2020) destacaram o efeito neuroprotetor do canabidiol em modelos in vitro. A Figura 1 resume os achados destes estudos em modelos de lesão celular e a recuperação encontrada com o tratamento utilizando CBD.

Figura 1 - Resultados encontrados por diferentes autores com modelos experimentais de lesão neuronal e o fator neuroprotetor alcançado pelo tratamento com Canabidiol (CBD).



O estudo de Almeida et al. (2021) analisou a capacidade do CBD em reduzir a gravidade dos sintomas de DCS em pacientes com DP, através de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado e foi observado que o uso do CBD não reduziu a frequência de manifestações de DCS e nem produziu diferença significativa nos resultados da polissonografia. Porém, houve aumento transitório da média de satisfação com o sono, o que pode ser relacionado a ações diretas do CBD no SNC ou efeitos ansiolíticos/antidepressivos indiretos. Isso pode ocorrer porque os receptores CB1 têm ampla distribuição no sistema nervoso central (SNC), incluindo regiões promotoras do sono e centros ansiolíticos/antidepressivos. A frequência de eventos adversos no grupo CBD foi semelhante à do grupo placebo, confirmando achados anteriores que mostram que o CBD, nessas doses usuais, é bem tolerado.

No estudo de Burgaz et al. (2021) foram realizados experimentos com o derivado 3-hidroxiquinona do Canabidiol, chamado VCE-004.8, o qual possui atividade agonista no Receptor Canabinoide tipo 2 (CB2) além de sua atividade no Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma (PPAR). Os estudos foram conduzidos em modelos in vivo (ratos lesionados) e in vitro (células SH-SY5Y), usando a neurotoxina parkinsoniana clássica 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA), com o objetivo de estudar os efeitos neuroprotetores do CBD. Os resultados confirmaram que o tratamento com VCE-004.8 reduziu parcialmente a perda de neurônios tirosina hidroxilase (TH) positivos medidos na substância nigra de camundongos lesionados por 6-OHDA, em paralelo com uma reversão quase completa da resposta inflamatória. Esses efeitos atenuaram as deficiências motoras mostradas por camundongos lesionados por 6-OHDA. Nos estudos in vitro foi observada uma maior relevância para os receptores PPAR do que para os receptores CB2 para esses efeitos neuroprotetores.

Com o mesmo objetivo, Gugliandolo et al. (2020) também usou as células SH-SY5Y, porém agora diferenciadas com ácido retinóico expostas a 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP+). Evidenciou-se que o tratamento com CBD aumentou a viabilidade celular, inibindo a apoptose, ativando as vias ERK e AKT / mTOR e modulando a autofagia. Em particular, observou-se que a via AKT / mTOR está diretamente envolvida nos efeitos protetores do CBD. Os efeitos sobre ERK e vias autofágicas podem ser mediados por cascatas CB2 e TRPV1. No entanto, o mecanismo independente do receptor também pode estar envolvido nas ações do CBD.

De acordo com Giuliano et al. (2021), animais tratados com CBD mostraram uma redução da degeneração nigroestriatal acompanhada por um amortecimento da resposta neuroinflamatória. Em particular, o CBD exibe uma ação preferencial sobre os astrócitos e ativa o TRPV1, aumentando assim a resposta neuroprotetora endógena do Fator Neuro Trófico Ciliar (CNTF). Curiosamente, o aumento da sobrevivência dos neurônios dopaminérgicos foi acompanhado por uma recuperação do desempenho motor. Além disso, o tratamento crônico com CBD levou a uma diminuição do número de astrócitos reativos no SNC sem afetar a ativação da micróglia.

Por fim, o artigo de Faria et al. (2020) trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado e cruzado em ensaio clínico que analisa os efeitos benéficos do CBD em sintomas secundários da doença, incluindo o Transtorno Comportamental do Sono e tremores em situação de ansiedade, colocando o CBD como uma opção terapêutica alternativa.

3.3 Esclerose Múltipla (EM) e Esclerose Tuberosa (ET)

Acerca dos diferentes tipos de esclerose, dois artigos abordam o efeito do CBD nos sintomas da Esclerose Múltipla. De acordo com Ziemssen (2019) o spray oromucoso de CBD é eficaz e bem tolerado no tratamento da espasticidade de EM resistente na prática clínica, incluindo pacientes com histórico de doença e espasticidade basal de EM grave. Já Gustavsen et al. (2021) concluiu que pacientes tratados com THC tiveram resultados mais significativos em relação a diminuição da dor, espasticidade e intensidade do distúrbio do sono em relação aos tratados com produtos predominantemente da CBD. O estudo de Serra et al. (2019) demonstrou que o CBD era tolerável, enquanto os testes comportamentais mostraram que o CBD apresentou propriedades neuroprotetoras e exibiu um perfil ansiolítico sem efeitos sedativos.

3.4 Doenças do Neurônio Motor (DNM's)

Riva et al. (2019) realizou um ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, elencando 29 pacientes no grupo tratado e 30 no grupo controle (placebo) em quatro centros terciários de Doenças do Neurônio Motor para avaliar um spray oromucoso padronizado (nabiximols) contendo uma combinação definida de delta-9-tetrahydrocannabinol e canabidiol. De acordo com ensaio clínico os nabiximols tiveram um efeito positivo nos sintomas de espasticidade em pacientes com doença do neurônio motor e tiveram um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável, nenhum participante se retirou da fase duplo-cega do estudo e não ocorreram efeitos adversos sérios. Esses achados devem ser investigados em estudos clínicos com mais participantes.

3.5 Doença de Alzheimer (DA)

Para Hughes e Herron (2019) o CBD apresentou o potencial terapêutico na atenuação da Doença de Alzheimer, protegendo a plasticidade sináptica em um modelo *in vitro*. Considerando a evidência crescente de que o CBD pode reduzir a neuroinflamação e proteger contra os efeitos de peptídeos beta-amilóides tanto *in vitro* quanto em alguns modelos *in vivo*, este canabinóide não psicoativo deve ser considerado seriamente como uma possível nova terapia para o tratamento da DA (Abate, et al., 2021).

3.6 Doença de Huntington (DH)

O estudo de Moreno et al. (2016) realizou um ensaio piloto duplo-cego, randomizado, cruzado, controlado por placebo, com Sativex (CBD associado a THC) na doença de Huntington, o qual demonstrou-se seguro e bem tolerado em pacientes com DH. Não foi detectada melhora ou piora clínica em nenhuma medida motora, cognitiva ou psiquiátrica ou na avaliação da situação funcional. É provável que o potencial terapêutico dos canabinóides em pacientes em DH deve ser explorado nas fases iniciais da doença, uma vez que a perda progressiva dos receptores CB1 pode atenuar seus mecanismos de ação

4. Discussão

O Dossier O cérebro e as doenças neurodegenerativas (2015), relata que:

As doenças neurodegenerativas são condições muito debilitantes, ainda sem cura, que afetam pessoas de todas as idades e resultam da degeneração progressiva e/ou morte de neurônios – as células responsáveis pelas funções do sistema nervoso. Esta degradação pode afetar o movimento do corpo – ataxias – e o funcionamento do cérebro, originando demência. Estas doenças são um dos mais importantes problemas médicos e socioeconômicos da atualidade, não sendo ainda conhecidas as causas do seu aparecimento.

Nesse contexto, o conhecimento sobre novas possibilidades terapêuticas se faz imprescindível. O CBD pode representar uma opção terapêutica que melhora os processos patológicos iniciados com tais doenças (Silva et al., 2018). Além disso, a inflamação é uma característica comum de muitas doenças neurodegenerativas, assim o tratamento com CBD diminui a regulação da via pró-inflamatória mediada pela família IL-1, incluindo seu receptor. (Chiricosta et al., 2019).

Os tratamentos farmacológicos atuais para doenças neurodegenerativas são paliativos. Especificamente no caso da Doença de Parkinson (DP), concentram-se essencialmente no alívio dos sintomas motores característicos, compensando a perda de dopamina na via nigroestriatal, sem afetar a progressão da doença. O CBD, além de suas propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias, é um modulador do sistema endocanabinóide envolvido na homeostase de muitos processos fisiológicos, como humor, ansiedade e sono, os quais estão diretamente ligados aos sintomas fisiopatológicos da DP,

e, portanto, apresenta potencial farmacológico no tratamento da doença (Faria et al., 2020).

Junto dos sinais motores da DP, existem também os sinais não motores, que incluem depressão, ansiedade, apatia, distúrbios do sono e psicose, entre outros (Marinus et al., 2018). É possível observar uma predominância da ansiedade nos pacientes com essa doença, relacionada aos danos inerentes à DP, disfunções nas vias serotoninérgicas, dopaminérgicas e noradrenérgicas, além de medicamentos usados no tratamento de Parkinson e flutuações motoras ao longo do dia. Faria et al. (2020) investigou os efeitos do CBD na interação entre ansiedade e sinais motores em pacientes com DP, considerando que os tremores podem piorar quando os pacientes com DP passam por situações ansiogênicas. Foi possível observar que a administração de CBD atenuou a ansiedade induzida pelo Simulated Public Speaking Test (SPST) e diminuiu a amplitude do tremor em pacientes com DP durante o teste experimental. O CBD demonstrou modular regiões cerebrais relacionadas ao estresse e à ansiedade, como a amígdala, que é uma estrutura diretamente relacionada ao medo condicionado e ao comportamento de lutar ou fugir (Fusar-Poli et al., 2006), e a redução volumétrica da amígdala esquerda parece estar relacionada ao aumento dos sintomas de ansiedade em pacientes com DP (Vriend et al., 2015).

A partir da análise dos artigos que abordaram o efeito do CBD nos sintomas das diferentes escleroses, é possível concluir que este é anti-inflamatório, neuroprotetor e uma alternativa válida para o tratamento da espasticidade nos pacientes portadores de esclerose múltipla, incluindo aqueles com longa história de doença, sem apresentar efeitos sedativos. Assim, o Canabidiol atende a uma necessidade ainda não suprida nos portadores de esclerose. De acordo com Vieira et al. (2018), medicamentos à base de Cannabis sativa, fornecem uma melhora significativa na espasticidade moderada a severa, além de o referir excelentes resultados no tratamento da dor neuropática refratária, causada por lesão ou disfunção no sistema nervoso.

O artigo de Oliveira e Paim (2015) concorda com a eficácia do canabidiol no tratamento de diversas doenças, incluindo as citadas nesta revisão, mas ressalta a necessidade de mais estudos que forneçam informações referentes à sua segurança. Ainda, apresenta como possíveis efeitos adversos ao uso do CBD: a falta de coordenação motora, tonturas, diminuição da acuidade auditiva, midríase, aumento da acuidade visual, taquicardia, entre outras. Em concordância, a revisão de literatura de Silva et al. (2020), elucida a necessidade de mais pesquisas acerca da dosagem terapêutica adequada para o tratamento com Canabidiol, já que esta ainda não é bem definida. Ademais, ressalta a importância da análise de seus efeitos toxicológicos, principalmente em tratamentos combinados, mesmo que a maioria dos efeitos adversos tenham sido relatados como leves, destacando a sonolência e desconforto gástrico.

Em relação à Doença do Neurônio Motor, o mecanismo alvo do canabinoides, para proporcionar efeito antiespástico, se dá através de receptores CB1 localizados nas sinapses do Sistema Nervoso Central. Tal mecanismo permite inibir o influxo de pré-sinapses de cálcio e reduzir a liberação dos neurotransmissores glutamatérgicos. Dessa forma, evidenciou-se que o CBD foi bem tolerado e forneceu a primeira evidência de proporcionar o controle da espasticidade (Riva et al., 2019). Sugere-se que a droga do estudo é bem tolerada e fornece a primeira evidência de eficácia em termos de controle da espasticidade em pacientes com doença do neurônio motor. Contudo, ainda existem limitações gerais na medição da espasticidade, tendo em vista o pequeno tamanho da amostra e a curta duração do ensaio.

Considerando que os beta-amiloides são capazes de bloquear a sinalização entre as células nas sinapses e ativam o sistema de inflamação, o CBD deve ser considerado como possível terapia visto seu papel como redutor da neuroinflamação e protetor contra os efeitos dos beta-amiloides, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Hughes & Herron, 2019).

Partindo da análise dos artigos e resultados que abordam o efeito do canabidiol no tratamento de doenças neurodegenerativas, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, o CBD tem o potencial de reduzir a fosforilação da proteína tau através da inibição das proteínas Wnt, atenuando marcadores de neuroinflamação por beta-amiloides e induzindo a redução da síntese de ROS, da peroxidação de lipídios, dos níveis de caspase-3 e da fragmentação de DNA em células PC12 estimuladas por beta-amiloides (Cassano et al., 2020). Ademais, o pré-tratamento com CBD evita a expressão de proteínas potencialmente

envolvidas em fosforilação de proteínas tau e na produção de beta-amiloides (Libro et al., 2016). Assim, quando pré-condicionado com canabidiol, o paciente tem uma possibilidade de interagir com esse tratamento de forma preventiva ou atenuante logo no início da doença, reforçando os benefícios neuroprotetores, anti-inflamatórios e antioxidantes evidentes na terapia de DA.

A falta de variações clínicas significativas, sugerindo uma resposta terapêutica relevante, foi associada a uma falta de alterações em essencialmente todos os biomarcadores examinados, com exceção de uma elevação da expressão do gene do receptor CB2 em linfócitos periféricos. Essa elevação pode ser interpretada como uma resposta positiva iniciada pelo tratamento e possivelmente com o objetivo de potencializar o papel citoprotetor e anti-inflamatório desse tipo de receptor canabinoide nas condições lesivas existentes na DH (Moreno et al., 2016). No entanto, um período de tratamento mais longo é necessário para permitir que os benefícios derivados da ativação do receptor CB2 sejam visíveis na progressão da doença nos pacientes. Além disso, é possível que a alta tolerabilidade do Sativex e a ausência de alterações clínicas na sintomatologia da HD estivessem relacionadas ao uso da droga em estágios muito tardios da doença, quando o número de receptores CB1 está altamente diminuído, sendo necessária a exploração do potencial terapêutico dos canabinóides nas fases iniciais da doença, uma vez que a perda progressiva desses receptores pode atenuar os mecanismos de ação da droga. Nesse sentido, o uso de canabinóides em estágios iniciais poderia maximizar tanto os eventos adversos quanto a resposta clínica.

Dessa forma, partindo da segurança adequada demonstrada nesse ensaio clínico, recomenda-se para futuros estudos a utilização de doses maiores e períodos de administração mais longos de canabinóides. Um estudo semelhante de Valdeolivas et al. (2012) foi capaz de mostrar evidências pré-clínicas em relação ao efeito benéfico do Sativex em ratos como um agente neuroprotetor, retardando sinais de progressão da doença em um modelo pró-inflamatório. O mesmo estudo, porém, enfatiza que apenas alguns estudos clínicos foram feitos para concluir se o canabidiol é eficaz na Doença de Huntington, sendo que a maioria dos resultados foram controversos.

5. Considerações Finais

Foi apresentado nessa revisão de literatura o potencial terapêutico do Canabidiol relacionado ao tratamento de doenças neurodegenerativas. Ademais, sua característica anti-inflamatória, neuroprotetora e de efeitos adversos leves são aspectos frequentemente correlacionados à terapia com CBD.

Infer-se, portanto, uma necessidade maior em realizar estudos acerca das dosagens e vias de administração mais eficientes. Outra limitação é a curta duração dos estudos e pequenas amostragens. Por fim, um maior número de estudos sobre a temática abordada seria de grande valia para conclusões mais específicas acerca do tema, que afeta amplamente a sociedade, ainda em busca de soluções que melhorem a qualidade de vida.

A partir da análise, portanto, pode-se concluir que o canabidiol é uma substância viável no tratamento de doenças neurodegenerativas, tendo em vista suas propriedades terapêuticas promissoras no âmbito da saúde neuronal, sendo sua abordagem positiva na recuperação, melhora sintomatológica e de qualidade de vida dos pacientes acometidos por doenças neurodegenerativas.

A expectativa é que este estudo proporcione uma visão ampliada e sucinta a respeito do desenvolvimento do canabidiol como uma via terapêutica para doenças neurodegenerativas. Apesar de demonstrar potencial, o uso do canabidiol ainda possui muitos obstáculos, que incluem a escassez de estudos em humanos portadores das doenças citadas nesse estudo. Dessa forma, é necessário ainda que a comunidade científica elucide a utilização dessa substância de forma segura e eficaz, de modo que sejam realizados novos estudos direcionados para a aplicabilidade do CBD, visando clarificar como essa substância deve ser administrada, a posologia de aplicação, a duração do tratamento, os efeitos adversos, as interações medicamentosas, os pacientes eletivos e a eficácia dessa terapia em seres humanos.

Referências

- Abate, G., Uberti, D., & Tambaro, S. (2021) Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. *Biology*, 10(6), 542. <https://doi.org/10.3390/biology10060542>
- Almeida, C. de Brito, M., Bosaipo, N. B., Pimentel, A. V., Tumas, V., Zuardi, A. W., Crippa, J., Hallak, J., & Eckeli, A. L. (2021). Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Movement Disorders*, 36(7), 1711–1715. <https://doi.org/10.1002/mds.28577>
- Burgaz, S., García, C., Gómez-Cañas, M., Rolland, A., Muñoz, E., & Fernández-Ruiz, J. (2021). Neuroprotection with the Cannabidiol Quinone Derivative VCE-004.8 (EHP-101) against 6-Hydroxydopamine in Cell and Murine Models of Parkinson's Disease. *Molecules*, 26(11), 3245. <https://doi.org/10.3390/molecules26113245>
- Cassano, T., Villani, R., Pace, L., Carbone, A., Bukke, V. N., Orkisz, S., Avolio, C., & Serviddio, G. (2020). From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11, Article 124. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00124>
- Chircosta, L., Silvestro, S., Pizzicannella, J., Diomede, F., Bramanti, P., Trubiani, O., & Mazzon, E. (2019). Transcriptomic Analysis of Stem Cells Treated with Moringin or Cannabidiol: Analogies and Differences in Inflammation Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6039. <https://doi.org/10.3390/ijms20236039>
- Faria, S. M., Fabrício, D. M., Tumas, V., Castro, P. C., Ponti, M. A., Hallak, J. E., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., & Chagas, M. H. N. (2020). Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 189–196. <https://doi.org/10.1177/0269881119895536>
- Fundação Calouste Gulbenkian. (2016). Dossier O Cérebro e as Doenças Neurodegenerativas. *Ciência em cena*. https://content.gulbenkian.pt/wp-content/uploads/sites/16/2018/04/24100926/Dossie_2015_Neurodegenerativas.pdf
- Fusar-Poli, P., Allen, P., Bhattacharyya, S., Crippa, J. A., Mechelli, A., Borgwardt, S., & McGuire, P. (2009). Modulation of effective connectivity during emotional processing by $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(04), 421. <https://doi.org/10.1017/s1461145709990617>
- Giuliano, C., Francavilla, M., Ongari, G., Petese, A., Ghezzi, C., Rossini, N., Blandini, F., & Cerri, S. (2021). Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8920. <https://doi.org/10.3390/ijms22168920>
- Gugliandolo, A., Pollastro, F., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2020). Cannabidiol exerts protective effects in an in vitro model of Parkinson's disease activating AKT/mTOR pathway. *Fitoterapia*, 143, Article 104553. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104553>
- Gustavsen, S., Sondergaard, H. B., Linnet, K., Thomsen, R., Rasmussen, B. S., Sorensen, P. S., Sellebjerg, F., & Oturai, A. B. (2021). Safety and efficacy of low-dose medical cannabis oils in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 48, Article 102708. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102708>
- Hughes, B., & Herron, C. E. (2019). Cannabidiol Reverses Deficits in Hippocampal LTP in a Model of Alzheimer's Disease. *Neurochemical Research*, 44(3), 703–713. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2513-z>
- Libro, R., Diomede, F., Scionti, D., Piattelli, A., Grassi, G., Pollastro, F., Bramanti, P., Mazzon, E., & Trubiani, O. (2016). Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1). <https://doi.org/10.3390/ijms18010026>
- Marchi, F. de, Contaldi, E., Magistrelli, L., Cantello, R., Comi, C., & Mazzini, L. (2021). Telehealth in Neurodegenerative Diseases: Opportunities and Challenges for Patients and Physicians. *Brain Sciences*, 11(2), 237. <https://dx.doi.org/10.3390/brainsci11020237>
- Marinus, J., Zhu, K., Marras, C., Aarsland, D., & van Hilten, J. J. (2018). Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 17(6), 559–568. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30127-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30127-3)
- Moreno, J. L. L., Caldentey, J. G., Cubillo, P. T., Romero, C. R., Ribas, G. G., Arias, M. A. A., Yébenes, M. J. G., Tolón, R. M., Galve-Roperh, I., Sagredo, O., Valdeolivas, S., Resel, E., Ortega-Gutierrez, S., García-Bermejo, M. L., Ruiz, J. F., Guzmán, M., & Prous, J. G. Y. (2016). A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. *Journal of Neurology*, 263(7), 1390–1400. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8145-9>
- Oliveira, M.T., & Paim, R.S. (2015). O uso terapêutico de canabinóides em pacientes portadores de doenças crônicas. *III Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG* (pp. 825-827). Faculdade da Serra Gaúcha.
- Riva, N., Mora, G., Sorarù, G., Lunetta, C., Ferraro, O. E., Falzone, Y., Leocani, L., Fazio, R., Comola, M., Comi, G., Formaglio, F., Rossi, P., Clerici, M., Falzone, Y. M., Pozzi, L., Martinelli, D., Cerri, F., Lopez, I. D., Martinelli-Boneschi, F., & Quattrini, A. (2019). Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 18(2), 155–164. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30406-X)
- Sampieri, R. H., Collado, C. F., & Lucio, M. D. P. B. (2013). Metodologia de Pesquisa (5th ed). *Penso*.
- Serra, I., Scheldeman, C., Bazelot, M., Whalley, B. J., Dallas, M. L., de Witte, P. A. M., & Williams, C. M. (2019). Cannabidiol modulates phosphorylated rpS6 signalling in a zebrafish model of Tuberous Sclerosis Complex. *Behavioural Brain Research*, 363, 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.01.040>
- Sheikh, S., Safia, Haque, E., & Mir, S. S. (2013). Neurodegenerative Diseases: Multifactorial Conformational Diseases and Their Therapeutic Interventions. *Journal of Neurodegenerative Diseases*, 2013, Article 563481. <https://doi.org/10.1155/2013/563481>

- Silva, L. M. G., Alencar, R. A., & Gomes Júnior, A. L. (2020). O potencial terapêutico e farmacológico do canabidiol. *Research, Society and Development*, 9(11), Article e2019119686. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9686>
- Silva, V. K., de Freitas, B. S., Garcia, R. C. L., Monteiro, R. T., Hallak, J. E., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., & Schröder, N. (2018). Antiapoptotic effects of cannabidiol in an experimental model of cognitive decline induced by brain iron overload. *Translational Psychiatry*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0232-5>
- Valdeolivas, S., Satta, V., Pertwee, R. G., Fernández-Ruiz, J., & Sagredo, O. (2012). Sativex-like Combination of Phytocannabinoids is Neuroprotective in Malonate-Lesioned Rats, an Inflammatory Model of Huntington's Disease: Role of CB1 and CB2 Receptors. *ACS Chemical Neuroscience*, 3(5), 400–406. <https://doi.org/10.1021/cn200114w>
- Vieira, A. R. M., Teixeira, L. H. de S., Santos, W. P. dos, Rosa, J. de J., Lopes, M. E., & Miceli, B. C. (2018). Um novo conceito para o tratamento de esclerose múltipla: Mevatil®. *Revista Brasileira de Ciências Da Vida*, 6 (Especial).
- Vriend, C., Boedhoe, P. S., Rutten, S., Berendse, H. W., Werf, Y. D. van der, & Heuvel, O. A. van den. (2015). A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: a combined FreeSurfer—VBM study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(5), 493–500. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310383>
- Ziemssen, T. (2019). Tetrahydrocannabinol: cannabidiol oromucosal spray for treating symptoms of multiple sclerosis spasticity: newest evidence. *Neurodegenerative Disease Management*, 9(2), 1–2. <https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0048>