

Canabinóides como possível alternativa no tratamento de psoríase

Cannabinoids as a possible alternative in the treatment of psoriasis

Los cannabinoides como posible alternativa en el tratamiento de la psoriasis

Recebido: 27/08/2022 | Revisado: 06/09/2022 | Aceito: 10/09/2022 | Publicado: 18/09/2022

Beatriz Zimermano Coimbra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4986-5879>
Faculdades de Dracena, Brasil
E-mail: beatrizzimermanoc@hotmail.com

João Gabriel Bertozzi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3974-4467>
Faculdades de Dracena, Brasil
E-mail: joober73@gmail.com

Ericks Domiciano Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-7032>
Faculdades de Dracena, Brasil
E-mail: ericks833@outlook.com

Rubens Pitliuk

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6212-9983>
Hospital Israelita Albert Einstein, Brasil
E-mail: rubens@mentalhelp.com

Tatyanny Paula Pinto da Costa Santos Fucci

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8186-8415>
Nutricionista autônoma, Brasil
E-mail: tatyannye@live.com

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9099-6013>
Faculdades de Dracena, Brasil
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: marilda@morgadoeabreu.com.br

Resumo

Com uma forte predisposição genética, traços patogênicos autoimunes e com grande relação ao meio ambiente, a psoríase é uma doença crônica, não infecciosa, que acomete pessoas de todas as idades, sem predileção por sexo. O seu tratamento tem como principal objetivo controlar a diferenciação e a proliferação dos queratinócitos. Tendo isso em vista, o objetivo desta revisão narrativa é fazer uma análise do que já está documentado na literatura, envolvendo os efeitos da *Cannabis sativa* no tratamento da psoríase, com enfoque na sua efetividade. Para isso, foi feita uma busca ativa sobre o tema nas bases de dados Google Acadêmico, Pubmed e LILACS. Foi verificado que os canabinóides possuem um potencial terapêutico na psoríase, principalmente em relação à proliferação dos queratinócitos e na modulação da inflamação, porém a maioria dos estudos disponíveis são *in vitro*. É necessário a realização de mais estudos clínicos em humanos para melhor elucidação da eficácia e segurança dos canabinóides no tratamento da psoríase.

Palavras-chave: Canabidiol; Psoríase; Tratamento.

Abstract

With strong genetic predisposition, relationship with the environment and autoimmune pathogenic traits, psoriasis is a chronic, non-infectious disease that affects people regardless of age or gender. Treatment aims to control the differentiation and proliferation of keratinocytes. With this in mind, the objective of this narrative review is to analyze the existing literature involving the effects of *Cannabis sativa* in the treatment of the disease, focusing on its effectiveness. An active search in Google Scholar, Pubmed and LILACS databases showed that cannabinoids have therapeutic potential in psoriasis, mainly in relation to the proliferation of keratinocytes and the modulation of inflammation, but most of the available studies are *in vitro*. More clinical studies in humans are needed for better elucidation, so that cannabinoids can be recommended as a safe and effective treatment in psoriasis.

Keywords: Cannabidiol; Psoriasis; Treatment.

Resumen

Con una fuerte predisposición genética, rasgos patogênicos autoimunes y una fuerte relación con el medio ambiente, la psoriasis es una enfermedad crónica, no infecciosa, que afecta a personas de todas las edades, sin predilección por el sexo. Su tratamiento tiene como objetivo controlar la diferenciación y proliferación de los queratinocitos. Teniendo

esto en cuenta, el objetivo de esta revisión narrativa es analizar lo ya documentado en la literatura sobre los efectos del *Cannabis sativa* en el tratamiento de la enfermedad, centrándonos en su eficacia. Para ello se realizó una búsqueda activa sobre el tema en las bases de datos Google Scholar, Pubmed y LILACS. Se encontró que los cannabinoides tienen un potencial terapéutico en la psoriasis, principalmente en relación con la proliferación de queratinocitos y la modulación de la inflamación, pero la mayoría de los estudios disponibles son *in vitro*. Se necesitan más estudios clínicos en humanos para una mejor elucidación, de modo que los cannabinoides se instituyan como un tratamiento seguro y eficaz en la psoriasis.

Palabras clave: Cannabidiol; Soriasis; Tratamiento.

1. Introdução

A psoríase é uma doença crônica, não infecciosa, com predisposição genética e traços patogênicos autoimunes, tendo também um forte componente ambiental associado. É acompanhada pela infiltração e aumento da expressão de mediadores pró-inflamatórios na pele. Acomete pessoas de todas as idades, sem predileção por sexo. A prevalência mundial é de cerca de 2%, mas varia de acordo com as regiões, tendo uma baixa prevalência em asiáticos e em algumas populações africanas. Pode acometer pele, unhas, articulações e está associada a diversas comorbidades (Martins, et al., 2022; Michalek, et al., 2017; Rendon & Schäkel, 2019).

O objetivo do tratamento da psoríase é controlar a diferenciação e a proliferação dos queratinócitos, uma vez que esse processo está desregulado em sua patogênese, caracterizada por alterações que se desenvolvem no interior da epiderme, originadas por uma renovação extremamente rápida da proliferação de queratinócitos epidérmicos (Jarocka-Karpowicz, et al., 2020; Martins et al., 2022; Ogawa, et al., 2018).

Os fitocannabinóides são drogas promissoras no tratamento da psoríase devido ao seu efeito de inibição da proliferação de queratinócitos, ao mesmo tempo que modulam o componente inflamatório associado, fazendo uma conversão do perfil pró-inflamatório T helper (Th)1 para uma expressão anti-inflamatória Th2 (Scheau et al., 2020; Kupezyk, et al., 2019).

É de suma importância buscar novas alternativas para o tratamento da psoríase, visto a dificuldade do seu manuseio em muitos casos. Assim, o objetivo deste trabalho é fazer uma análise do que há descrito na literatura sobre o potencial terapêutico do canabidiol (CBD) na psoríase.

2. Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão narrativa (Grant & Booth, 2009), feita em agosto de 2022, sobre o uso do canabidiol (CBD) como uma possível terapêutica na psoríase. Para tanto, buscou-se artigos científicos disponíveis na base de dados Pubmed com os seguintes descritores MESH: “cannabidiol”; “psoriasis”, sendo encontrado um total de 9 artigos; “cannabinoid receptor”; “psoriasis”, sendo encontrado 2 artigos; “cannabis sativa”; “psoriasis”, sendo encontrados 4 artigos. Como operadores lógicos booleanos foram utilizados “AND”, e como filtro estudos realizados nos últimos 20 anos, sendo encontrados um total de 15 artigos na Pubmed. Dos 15 artigos encontrados, foram excluídos 4, sendo 3 por não serem o foco dessa revisão e 1 por estar repetido na busca com os descritores. Além disso, dos 11 artigos selecionados, foi realizado uma busca nas referências dos estudos incluídos, com o objetivo de encontrar mais dados na literatura sobre o tema, sendo assim utilizados mais 11 artigos. Portanto, na base de dados referida foi utilizado um total 22 artigos.

Também foi utilizado a base de dados do Google Acadêmico com o seguinte descritores: “psoriasis”; “cannabidiol”. O operador booleano utilizado também foi “AND”, e como filtro estudos publicados no último ano (2021). Foram encontrados 7 artigos, sendo excluídos 6, uma vez que 4 não eram foco da revisão, 1 artigo por estar repetido na base de dados anteriormente utilizado e 1 por se tratar de uma revisão de literatura. Portanto, da base de dados Google Acadêmico foi selecionado 1 artigo para essa revisão.

Outra base de dados também utilizada foi a LILACS, com os seguintes descritores “psoríase”; “canabidiol”, utilizando

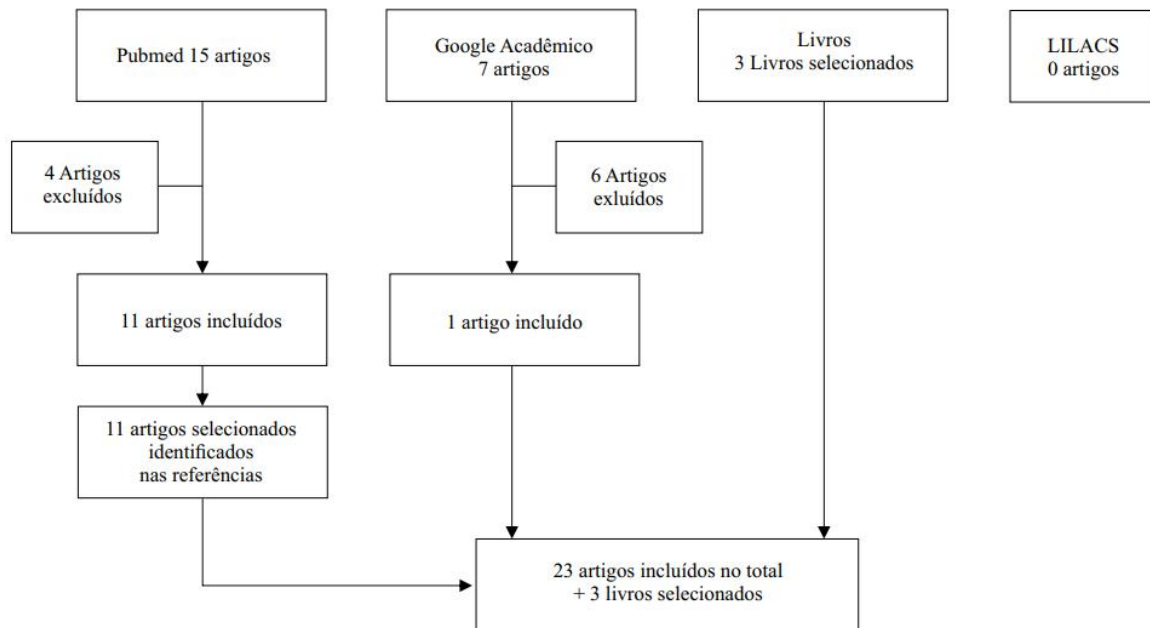
como operador booleano “AND”, não sendo encontrado nenhum artigo.

Feita a busca por artigos nas 3 bases de dados somaram-se um total de 23 artigos a serem discutidos nessa revisão. Ademais, para que houvesse um melhor entendimento do leitor sobre o assunto aqui tratado, foi também feita uma busca em 1 livro de dermatologia e 2 livros de patologia, com a finalidade de uma melhor descrição da psoríase e, assim, o melhor entendimento de como o tratamento com os canabinóides poderiam ser efetivos no tratamento da mesma.

Os critérios para inclusão dos artigos foram estudos *in vitro* e *in vivo*; revisões sistemáticas; casos clínicos; ensaios clínicos randomizados; estudos de corpo dividido; e que trouxessem o resultado após a terapia com os canabinóides. Já os critérios de exclusão foram artigos duvidosos com relação aos resultados; artigos que abordavam outras patologias, não tendo como foco a psoríase; artigos que abordavam o uso dos canabinóides em cuidados para beleza com foco na estética; revisões de literatura; e artigos repetidos.

A análise dos artigos incluídos e excluídos foi aplicada de forma livre e independentemente por 3 revisores, que julgaram os estudos selecionados a partir, primeiramente, da leitura dos resumos e, posteriormente, após a leitura completa dos artigos. Após esse processo, os 3 revisores debatiam sobre os artigos selecionados por cada um e se todos estavam em comum acordo, os artigos eram incluídos ou excluídos.

Fluxograma:



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Esse artigo integra estudos recentes sobre o uso de canabinóides como possível alternativa no tratamento de psoríase (Quadro 1).

Quadro 1.

Título do artigo	Autores	Ano de Publicação	Conclusão
Cannabidiol effects on phospholipid metabolism in keratinocytes from patients with psoriasis vulgaris	Jarocka-Karpowicz, Biernacki, Wroński, Gegotek & Skrzydlewska.	2020	O CBD reduz parcialmente o estresse oxidativo nos queratinócitos dos indivíduos saudáveis, enquanto mostra uma tendência a aumentar o estado oxidativo e inflamatório nos queratinócitos de pacientes com psoríase, especialmente após irradiação UV. Afirmando também, que ao entrar nos queratinócitos, o CBD se acumula, principalmente, nas membranas dos queratinócitos.
A novel control of human keratin expression: cannabinoid receptor 1-mediated signaling down-regulates the expression of keratins K6 and K16 in human keratinocytes <i>in vitro</i> and <i>in situ</i>	Ramot et al.	2013	Em seu estudo verificaram uma diminuição da expressão das queratinas K6 e K16 <i>in situ</i> , concluindo que os CBD e seus receptores constituem um novo elemento de controle clinicamente relevante da expressão humana de K6 e K16.
Cannabinoids: Possible agents for treatment of psoriasis via suppression of angiogenesis and inflammation	Norooznehad & Norooznehad.	2017	Os autores sugeriram o uso do JWH-133 para o tratamento da psoríase, devido ao seu potencial em suprimir as duas principais etapas da patogênese da psoríase: a angiogênese e a inflamação.
Cannabidiol-Mediated Changes to the Phospholipid Profile of UVB-Irradiated Keratinocytes from Psoriatic Patients	Łuczaj et al.	2020	Constataram que o CBD induz mecanismos pró-apoptóticos em queratinócitos psoriáticos, ao mesmo tempo em que melhora as propriedades antioxidantes e previne a perda de água transepidermica de queratinócitos de pacientes irradiados com UVB
Disease-Dependent Antiapoptotic Effects of Cannabidiol for Keratinocytes Observed upon UV Irradiation	Wójcik, Gegotek, Żarković & Skrzydlewska.	2021	Evidenciaram que a aplicação combinada de irradiação UVB e CBD aumentou a expressão das caspases 2, 3 e 9, que estão envolvidas nas vias apoptóticas intrínsecas e extrínsecas, em queratinócitos de pessoas saudáveis e de pacientes com psoríase
Cannabidiol decreases metalloproteinase activity and normalizes angiogenesis factor expression in UVB-irradiated keratinocytes from psoriatic patients	Gęgotek, Atalay, Wroński & Skrzydlewska.	2021	Afirmam que o CBD previne a ruptura do equilíbrio proteolítico/antiproteolítico, estabelecido pelas proteases da matriz extracelular e dos seus inibidores em queratinócitos. Além disso, o CBD pode ser indicado como fator antiangiogênico, reduzindo significativamente o nível de todos os fatores de crescimento angiogênico.
A successful topical treatment for cutaneous inflammatory diseases: an additional or alternative therapy to topical steroids	Tammaro et al.	2019	Observaram cicatrização completa, com restituição da integridade em 30 pacientes. Os outros 20 restantes dos pacientes tiveram regressão parcial.
Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis	Wilkinson & Williamson.	2017	Os fitocanabinóides isolados [THC, CBD, canabinol (CBN) e cannabigerol (CBG)] inibiram a proliferação de queratinócitos de maneira dependente da concentração, sendo o maior valor para o THC e o menor para o CBD
Cannabidiol Modifies the Formation of NETs in Neutrophils of Psoriatic Patients	Wójcik, Garley, Wroński, Jabłońska & Skrzydlewska.	2020	O tratamento com CBD reduziu as concentrações de marcadores de NEToses, consequentemente reduzindo o processo de NETose, que foi mais pronunciada em neutrófilos psoriáticos e neutrófilos tratados com LPS em participantes psoriáticos e saudáveis.
Topical cannabinoids for the management of psoriasis vulgaris: report of a case and review of the literature	Friedman, Momeni & Kogan.	2020	O paciente relatou melhora dentro de dois dias após o início do tratamento, com sustentação da melhora 2 meses após, com o uso semanal ao primeiro sinal de uma crise, não precisando mais de outros medicamentos
Topical Cannabidiol-Based Treatment for Psoriasis: A Dual-Center Randomized Placebo-Controlled Study	Puaratanaarunkon et al.	2022	Os pacientes em uso de CBD tiveram uma pontuação menor na escala de índice da área e gravidade da psoríase (PASI) e uma maior porcentagem no desaparecimento completo das lesões no final do estudo.

Fonte: Autores (2022).

3.1 Psoríase

A psoríase é uma afecção crônica caracterizada por placas eritematosas cobertas de escamas prateadas, tendendo a distribuição simétrica nas superfícies extensoras dos membros, especialmente nos joelhos e nos cotovelos (Brasileiro, 2016; Rendon et al., 2019). Acomete 1 a 2% da população caucasiana e ocorre mais frequentemente no início da idade adulta (tipo I), havendo um segundo pico na sexta década (tipo II) (Michalek et al., 2016; Rendon et al., 2019). Apresenta sinais semiológicos característicos, visualizados na curetagem metódica de Brocq (sinal da vela, membrana derradeira e sinal de Auspitz) e o fenômeno de Koebner (traumatismos desencadeando a lesão de psoríase). Pode ser associada à artrite (artrite psoriática), podendo ser oligoarticular ou poliarticular, afetando pequenas articulações das mãos e dos pés, mas também pode acometer esqueleto axial. Tem predisposição genética, havendo relação com o antígeno leucocitário humano (HLA)-C, especialmente HLA-Cw*0602, sendo mediada por linfócitos T CD4+ (Brasileiro, 2016; Kumar, et al., 2016).

Os antígenos envolvidos ainda permanecem desconhecidos, mas parece que as populações de células CD4+, Th1 e Th17, sensibilizadas na pele, podem criar um microambiente anormal e induzirem à secreção de citocinas e fatores de crescimento, que induzem à proliferação de queratinócitos, resultando nas lesões características. Há várias apresentações clínicas, sendo a mais comum a vulgar ou em placas, que apresenta as características já citadas. Outros tipos são a gutata ou eruptiva, as pustulosas generalizada ou localizada, a ungueal, a invertida, a ceratodérmica e a artropática (Kumar et al., 2016; Azulay, 2017; Ogawa et al., 2018).

A pele psoriática possui características muito específicas no que diz respeito à diferenciação e à proliferação de queratinócitos e o objetivo do tratamento é o controle desse processo, sendo recentemente estudado o CBD, uma possível opção terapêutica (Ogawa et al., 2018).

3.2 Canabidiol

O CBD é um dos principais fitocanabinóides farmacologicamente ativos, sendo encontrado na *Cannabis sativa* L. Não é um psicoativo, mas tem muitos efeitos farmacológicos benéficos, incluindo efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Os efeitos biológicos do CBD, incluindo os vários alvos moleculares, como os receptores canabinóides e outros componentes do sistema endocanabinóide, com os quais interage, têm sido amplamente estudados. O CBD pode regular o status redox das células, direta e indiretamente. A ação direta leva a uma diminuição da capacidade oxidativa das células, que está associada à prevenção da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs). O CBD também pode afetar indiretamente o equilíbrio redox, alterando a ativação do receptor canabinóide. Além disso, assim como o THC, diminui a produção e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL)-1 beta, IL-6 e interferon (IFN)-beta, a partir de células microgliais ativadas por lipopolissacarídeos (Atalay, et al., 2019; Friedman, et al., 2020; Jarocka-Karpowicz et al., 2020).

O sistema endocanabinoide (ECS) – composto pelos endocanabinóides, as enzimas responsáveis por sua degradação e os receptores CBD do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2) – é amplamente expresso nas células epidérmicas e desempenha um papel vital na resposta imune. O endocanabinóide mais conhecido é a anandamida (AEA), que reduz os níveis de várias quimiocinas (incluindo fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e IL-23) em linhagens celulares de queratinócitos, como os queratinócitos epidérmicos humanos normais (NHEK) e células HaCaT, que são células desenvolvidas a partir de uma cultura primária de longo prazo de queratinócitos de pele humana adulta, bem como IL-17 em co-culturas de linfócitos (Th1 e Th17) e queratinócitos. Os receptores CBD demonstraram modular a expressão de citocinas pró-inflamatórias; a ativação dos receptores CB1 no estrato espinhoso e no estrato granuloso da epiderme, aumentam o nível de citocinas pró-inflamatórias, inibem o crescimento do cabelo humano e diminuem a proliferação de queratinócitos epidérmicos. Já a ativação dos receptores CB2 na camada basal, promovem a redução das citocinas pró-inflamatórias e da geração de EROs (Baswan et al., 2020; Jarocka-Karpowicz et al., 2020; Jastrzab, et al., 2019; Ramot et al., 2013).

A possibilidade de um ECS de pele sugere um uso potencial de agonistas e antagonistas seletivos CB1 e CB2 para tratar uma variedade de condições dermatológicas através da manipulação dos receptores CBD (Sheriff, et al., 2020).

3.3 Fitocanabinóides e psoríase

Os efeitos benéficos dos fitocanabinóides do tetrahydrocannabinol (THC) e CBD na psoríase são a conversão do perfil pró-inflamatório Th1 para uma expressão anti-inflamatória do tipo Th2 e as propriedades antiproliferativas nos queratinócitos. No entanto, esses efeitos parecem predominantemente mediados por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR γ), independente dos receptores de CBD, demonstrado por resultados sustentados em bloqueios de CB1 e CB2 em culturas de queratinócitos de pele humana (Scheau et al., 2020; Shao, et al., 2021).

Jarocka-Karpowicz et al. (2020), avaliaram o efeito do uso tópico do CBD no sistema redox e no metabolismo fosfolipídico induzido pela radiação ultravioleta (UV) em queratinócitos cultivados, isolados da pele de pacientes com psoríase em comparação com controle saudáveis. Para isso, realizaram, *in vitro*, uma análise de biópsias da pele de 30 pacientes não tratados com diagnóstico de psoríase vulgar e de 15 voluntários saudáveis. Evidenciaram que o CBD reduz parcialmente o estresse oxidativo nos queratinócitos dos indivíduos saudáveis, enquanto mostra uma tendência a aumentar o estado oxidativo e inflamatório nos queratinócitos de pacientes com psoríase, especialmente após irradiação UV. Os autores ainda afirmam que ao entrar nos queratinócitos, o CBD se acumula, principalmente, nas membranas dos queratinócitos, fato que é necessário para que o CBD tópico tenha efeito terapêutico.

Os queratinócitos humanos na epiderme expressam receptores CBD e sua diferenciação é regulada via CB1. A anandamida (AEA), que é um endocanabinoide, também suprime marcadamente a proliferação dos queratinócitos epidérmicos humanos e induz à apoptose, via CB1 *in vitro* e *in situ*. Isso sugere que o ECS pode se tornar um alvo terapêutico útil no manejo de doenças crônicas hiperproliferativas da pele humana, como a psoríase. No entanto, as funções de sinalização mediada por receptores CBD em queratinócitos *in situ* são pouco compreendidas. Um estudo investigou se a estimulação de CB1 modula a expressão de queratina 6 (K6) e da queratina 16 (K16) na pele humana, uma vez que esse par de queratinas estão aumentadas em pacientes com psoríase. Além disso, também estão aumentadas nas condições de cicatrização de feridas em homens e em camundongos, e recentemente, foi descoberto na pele murina, que o K6 não é apenas uma queratina associada à cicatrização de feridas, mas regula ativamente a migração de KC durante o reparo de feridas. Já, o K16 serve como parceiro de queratina tipo I de K6 na formação de heterodímeros de filamentos intermédios. Está também envolvido na função de barreira epidérmica, e está regulado em condições hiperproliferativas da pele, tais como psoríase e dermatite atópica. Para responder esses questionamentos, os autores utilizaram 32 fragmentos de pele humana obtidas em cirurgias plásticas eletivas, e cultivadas com o agonista específico de CB1, araquidonoil-cloro-etanolamida (ACEA), e verificaram uma diminuição da expressão das queratinas K6 e K16 *in situ*, concluindo que os CBD e seus receptores constituem um novo elemento de controle clinicamente relevante da expressão humana de K6 e K16 (Ramot et al., 2013).

Norooznehad e Norooznehad. (2017) avaliaram o uso do dimethylbutyl-deoxy-Delta-8-THC (JWH-133) oral ou tópico, que é um CBD sintético, com fortes atividades antiangiogênicas e anti-inflamatórias, como um possível tratamento da psoríase. Este agente é capaz de inibir o fator induzível por hipóxia-1 (HIF-1 α), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a metaloproteinases da matriz (MMPs), o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), IL-8, IL-17 e outras citocinas e moléculas de adesão, envolvidas na patogênese da psoríase, tanto *in vivo* como *in vitro*. Os autores sugeriram o uso do JWH-133 para o tratamento da psoríase, devido ao seu potencial em suprimir as duas principais etapas da sua patogênese: a angiogênese e a inflamação.

Luczaj et al. (2020) usaram CBD tópico em 12 adultos, de ambos os sexos, com psoríase, dos quais 6 eram portadores da variante vulgar e 6 eram pessoas saudáveis, na mesma faixa de idade, para um grupo controle. Nenhum dos indivíduos

recebeu medicação tópica, oral ou injetável nas duas semanas que precederam o teste. Constataram que o CBD induz mecanismos pró-apoptóticos em queratinócitos psoriáticos, ao mesmo tempo em que melhora as propriedades antioxidantes e previne a perda de água transepidermica de queratinócitos de pacientes irradiados com UVB. Evidenciaram, assim, que o CBD tem potencial valor terapêutico no tratamento da psoríase.

O estudo de Wójcik, Gęgotek, et al., (2021), com amostras de pele de 10 pessoas, sendo 5 de portadores de psoríase vulgar e 5 de indivíduos saudáveis, demonstrou que o CBD parece ser promissor em terapia UV combinada em pacientes com psoríase. Sugerem que a aplicação tópica da pomada de CBD em lesões de pele, por 24hs após a exposição aos raios UVB, pode ser benéfica. Isso talvez seja devido ao fato de que o CBD pode inibir a expressão de proteínas antiapoptóticas, como a proteína quinase B (AKT), e aumentar a liberação de citocromo c das mitocôndrias, o que aumenta a apoptose. A aplicação combinada de irradiação UVB e CBD aumentou a expressão das caspases 2, 3 e 9, que estão envolvidas nas vias apoptóticas intrínsecas e extrínsecas, em queratinócitos de pessoas saudáveis e de pacientes com psoríase.

Gęgotek, et al., (2021), estudando 40 pacientes com psoríase vulgar e artrite psoriática, comparados a indivíduos saudáveis, verificaram que o CBD previne a ruptura do equilíbrio proteolítico/antiproteolítico, estabelecido pelas proteases da matriz extracelular e dos seus inibidores em queratinócitos, tanto de controles como de psoriáticos, especialmente naqueles expostos à radiação UVB. Além disso, o CBD pode ser indicado como fator antiangiogênico, reduzindo significativamente o nível de todos os fatores de crescimento angiogênico. Ao mesmo tempo, o efeito anti-inflamatório do CBD se manifesta por uma diminuição do nível de TNF- α em queratinócitos da pele saudável, mas um aumento no nível desse fator de transcrição em queratinócitos psoriáticos, especialmente aqueles expostos aos raios UVB.

Tamaro et al. (2019) selecionaram 50 pacientes com psoríase leve ou moderada, dermatite atópica e dermatite de contato irritativa e administraram 1 ml de creme com composto de *Cannabis sativa*, duas vezes ao dia. Após 12 semanas, observaram cicatrização completa, com restituição da integridade em 30 pacientes. Os outros 20 restantes dos pacientes tiveram regressão parcial. No entanto, os autores não especificaram quantos pacientes dos 50 apresentavam psoríase e as demais doenças citadas e nem quais deles tiveram a regressão total ou parcial, ficando difícil fazer a análise.

Wilkinson e Williamson. (2007) num estudo *in vitro* utilizando queratinócitos de papiloma vírus humano (HPV)-16, demonstrou que os fitocanabinóides isolados [THC, CBD, canabinol (CBN) e cannabigerol (CBG)] inibiram a proliferação de queratinócitos de maneira dependente da concentração, sendo o maior valor para o THC e o menor para o CBD. No entanto, essa inibição não pode ser explicada pela ativação de receptores CB, pelo fato de que até mesmos antagonistas desses receptores aumentaram o grau de inibição da proliferação do composto.

Wójcik, et al, (2020), selecionaram 28 pacientes com diagnóstico de psoríase vulgar há pelo menos 6 meses e com pelo menos 10% da superfície corporal afetada. Havia um grupo controle, composto por 14 indivíduos saudáveis. Foi verificado o percentual de NEToses - uma forma de morte celular mediada por neutrófilos, que ocorre por meio de liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos - no sangue periférico, mediante a aplicação de lipopolissacarídeo (LPS), CBD e LPS + CBD. Os resultados mostraram que a porcentagem de neutrófilos não estimulados, submetidos a NEToses, foi maior na coorte de psoríase vulgar do que na de controles saudáveis. A incubação com LPS, aumentou o número de neutrófilos submetidos a NEToses em ambos os grupos, embora a concentração de NEToses tenha sido maior na coorte de psoríase. Na psoríase há um aumento da expressão de IL-17, que é um potente ativador de NEToses. O tratamento com CBD reduziu as concentrações de marcadores de NEToses, conseqüentemente reduzindo o processo de NETose, que foi mais pronunciada em neutrófilos psoriáticos e neutrófilos tratados com LPS em participantes psoriáticos e saudáveis. Possivelmente, isso ocorreu devido às propriedades antioxidantes do CBD.

Friedman et al. (2020) relataram o caso de um paciente do sexo masculino, de 33 anos, com diagnóstico de psoríase há 1 ano, sem melhora com o uso de corticóides tópicos. Foi sugerido o uso de apremilast, porém o mesmo não aceitou, pois

queria uma abordagem natural. Então, aceitou o tratamento tópico com um creme à base de destilado de tetrahydrocannabinol (THC), com óleo de triglicérido de cadeia média (MCT), cera de abelha e lecitina de girassol, sabão de THC infundido com sabão de cânhamo sem perfume, 5 mg/mL, e um óleo capilar com destilado de THC dissolvido em óleo de jojoba, 5 mg/mL. O paciente foi aconselhado a aplicar o creme e o óleo nas lesões de pele glabra e a usar o óleo nas áreas pilosas diariamente, bem como usar o sabonete durante o banho. Relatou melhora dentro de dois dias após o início do tratamento, com sustentação da melhora 2 meses após, com o uso semanal ao primeiro sinal de uma crise, não precisando mais de outros medicamentos.

Puaratanaarunkon et al. (2022) realizaram um estudo de corpo dividido, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, em 51 pacientes com psoríase em placas leve. Os pacientes usaram CBD pomada a 2,5% em lesões selecionadas de um lado do corpo e um placebo em veículo pomada do outro lado do corpo, duas vezes ao dia, por 12 semanas. Os pacientes em uso de CBD tiveram uma pontuação menor na escala de índice da área e gravidade da psoríase (PASI) e uma maior porcentagem no desaparecimento completo das lesões no final do estudo. Além disso, o número de lesões não responsivas (grau 0) no grupo placebo foi quase 10% maior do que no grupo com CBD.

4. Conclusão

Após a análise dos artigos selecionados, podemos afirmar que os CBD podem atuar na inibição da proliferação de queratinócitos e na modulação do componente inflamatório associado à psoríase. No entanto, a maioria dos estudos analisados nesta revisão foram *in vitro*, sendo necessários mais estudos em humanos para melhor elucidar se os CBD são uma terapêutica efetiva, uma vez que são escassos os casos relatados na literatura. Desta forma, os CBD podem ser uma alternativa terapêutica, auxiliando no controle da psoríase leve e moderada, melhorando a qualidade de vida dos pacientes acometidos, uma vez que esses pacientes são expostos a um grande estigma social e muitas vezes à discriminação.

Sugerimos que trabalhos futuros sejam feitos *in vivo* com um público maior na amostra, o que proporcionaria dados mais concretos. Além disso, seria interessante estudos futuros sobre outras substâncias da *Cannabis sativa* como alternativa terapêutica para psoríase, além do CBD e THC.

Referências

- Atalay, S., Jarocka-Karpowicz, I., & Skrzydlewska, E. (2019). Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>
- Azulay, R. D. (2017). *Dermatologia, (7ª edição.)* Grupo GEN. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527732475>
- Baswan, S. M., Klosner, A. E., Glynn, K., Rajgopal, A., Malik, K., Yim, S., & Stern, N. (2020). Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 13, 927–942. <https://doi.org/10.2147/CCID.S286411>
- Brasileiro, G. F. (2016). *Bogliolo - Patologia (9th edição.)* Grupo GEN. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527736992>
- Friedman, A. J., Momeni, K., & Kogan, M. (2020). Topical Cannabinoids for the Management of Psoriasis Vulgaris: Report of a Case and Review of the Literature. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 19(8), 795. <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.5229>
- Gęgotek, A., Atalay, S., Wroński, A., Markowska, A., & Skrzydlewska, E. (2021). Cannabidiol Decreases Metalloproteinase Activity and Normalizes Angiogenesis Factor Expression in UVB-Irradiated Keratinocytes from Psoriatic Patients. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 7624389. <https://doi.org/10.1155/2021/7624389>
- Grant, M. J., & Booth, A. (2009). A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health information and libraries journal*, 26(2), 91–108. <https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
- Jarocka-Karpowicz, I., Biernacki, M., Wroński, A., Gęgotek, A., & Skrzydlewska, E. (2020). Cannabidiol Effects on Phospholipid Metabolism in Keratinocytes from Patients with Psoriasis Vulgaris. *Biomolecules*, 10(3), 367. <https://doi.org/10.3390/biom10030367>
- Jastrzab, A., Gęgotek, A., & Skrzydlewska, E. (2019). Cannabidiol Regulates the Expression of Keratinocyte Proteins Involved in the Inflammation Process through Transcriptional Regulation. *Cells*, 8(8), 827. <https://doi.org/10.3390/cells8080827>
- Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2016). *Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças (9th edição.)* Grupo GEN. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788595150966>

- Kupczyk, P., Reich, A., & Szepietowski, J. C. (2009). Cannabinoid system in the skin - a possible target for future therapies in dermatology. *Experimental dermatology*, 18(8), 669–679. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00923.x>
- Łuczaj, W., Dobrzyńska, I., Wroński, A., Domingues, M. R., Domingues, P., & Skrzydlewska, E. (2020). Cannabidiol-Mediated Changes to the Phospholipid Profile of UVB-Irradiated Keratinocytes from Psoriatic Patients. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6592. <https://doi.org/10.3390/ijms21186592>
- Martinelli, G., Magnavacca, A., Fumagalli, M., Dell’Agli, M., Piazza, S., & Sangiovanni, E. (2022). Cannabis sativa and Skin Health: Dissecting the Role of Phytocannabinoids. *Planta medica*, 88(7), 492–506. <https://doi.org/10.1055/a-1420-5780>
- Martins, A. M., Gomes, A. L., Vilas Boas, I., Marto, J., & Ribeiro, H. M. (2022). Cannabis-Based Products for the Treatment of Skin Inflammatory Diseases: A Timely Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(2), 210. <https://doi.org/10.3390/ph15020210>
- Michalek, I. M., Loring, B., & John, S. M. (2017). A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 31(2), 205–212. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>
- Norooznejhad, A. H., & Norooznejhad, F. (2017). Cannabinoids: Possible agents for treatment of psoriasis via suppression of angiogenesis and inflammation. *Medical hypotheses*, 99, 15–18. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.12.003>
- Ogawa, E., Sato, Y., Minagawa, A., & Okuyama, R. (2018). Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *The Journal of dermatology*, 45(3), 264–272. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14139>
- Puaratanaarunkon, T., Sittisaksomjai, S., Sivapompan, N., Pongcharoen, P., Chakkavittumrong, P., Ingkaninan, K., Temkitthawon, P., Promgool, T., Waranuch, N., & Asawanonda, P. (2022). Topical cannabidiol-based treatment for psoriasis: A dual-centre randomized placebo-controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 36(9), e718–e720. <https://doi.org/10.1111/jdv.18215>
- Ramot, Y., Sugawara, K., Zákány, N., Tóth, B. I., Bíró, T., & Paus, R. (2013). A novel control of human keratin expression: cannabinoid receptor 1-mediated signaling down-regulates the expression of keratins K6 and K16 in human keratinocytes in vitro and in situ. *PeerJ*, 1, e40. <https://doi.org/10.7717/peerj.40>
- Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- Scheau, C., Badarau, I. A., Mihai, L. G., Scheau, A. E., Costache, D. O., Constantin, C., Calina, D., Caruntu, C., Costache, R. S., & Caruntu, A. (2020). Cannabinoids in the Pathophysiology of Skin Inflammation. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(3), 652. <https://doi.org/10.3390/molecules25030652>
- Shao, K., Stewart, C., & Grant-Kels, J. M. (2021). Cannabis and the skin. *Clinics in dermatology*, 39(5), 784–795. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.006>
- Sheriff, T., Lin, M. J., Dubin, D., & Khorasani, H. (2020). The potential role of cannabinoids in dermatology. *The Journal of dermatological treatment*, 31(8), 839–845. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1675854>
- Tammaro, A., Magri, F., Chello, C., Giordano, D., Parisella, F. R., De Marco, G., & Persechino, S. (2019). A successful topical treatment for cutaneous inflammatory diseases: an additional or alternative therapy to topical steroids. *European annals of allergy and clinical immunology*, 51(3), 129–130. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.79>
- Wilkinson, J. D., & Williamson, E. M. (2007). Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *Journal of dermatological science*, 45(2), 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.10.009>
- Wójcik, P., Garley, M., Wroński, A., Jabłońska, E., & Skrzydlewska, E. (2020). Cannabidiol Modifies the Formation of NETs in Neutrophils of Psoriatic Patients. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6795. <https://doi.org/10.3390/ijms21186795>
- Wójcik, P., Gęgotek, A., Žarković, N., & Skrzydlewska, E. (2021). Disease-Dependent Antiapoptotic Effects of Cannabidiol for Keratinocytes Observed upon UV Irradiation. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 9956. <https://doi.org/10.3390/ijms22189956>