



CANABIDIOL E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Gabriel Hamerski Costa da Luz¹
Luiz Henrique Terra²
Fernando Cezar-dos-Santos³
Ana Carolina Martins Gomes⁴
Rafaela Dal Piva⁵

RESUMO

O canabidiol é um composto presente na planta *Cannabis sativa*, que promove diversos benefícios à saúde humana, como por exemplo sobre as doenças neurológicas como epilepsia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, além de seu efeito anti-inflamatório, antioxidante, dentre outros. Além disso, o canabidiol está relacionado a poucos efeitos adversos, consideravelmente menores do que os medicamentos usualmente utilizado nessas condições. Foi identificado a existência de um sistema endocanabinoide, composto por receptores e seus ligantes endógenos, além da maquinaria enzimática para síntese e degradação de tais moléculas. Ainda, os endocanabinoides atuam de maneira retrógrada e são sintetizados sob demanda, o que torna esse sistema neuromodulador. Explica-se assim sua importância no controle dos mecanismos patológicos das mais variadas condições de saúde. Os compostos canabinoides presentes na *Cannabis* podem atuar sobre esse sistema, como agonistas de seus receptores, como por exemplo o delta9-tetrahidrocannabinol, ou aqueles com menor afinidade pelos receptores canabinoides, como o canabidiol, atuam em outros mecanismos, como moduladores alostéricos dos mesmos, ou pela interação com outros canais de íons e sistemas de neurotransmissão. Portanto, destaca-se a importância da elucidação dos mecanismos farmacológicos pelos quais esse composto consegue atuar e contribuir para a melhora dos sintomas das doenças neurológicas.

Palavras-chave: canabidiol, sistema endocanabinoide, *Cannabis*.

INTRODUÇÃO

O gênero *Cannabis*, parte da família *Cannabaceae*, é conhecido desde 4000 a.C., data das primeiras evidências do cultivo de fibras da planta na China, durante a dinastia Han. Há indícios do uso medicinal, recreacional e religioso da planta a partir de 1000 a.C. na Índia, Tibete, Pérsia e Assíria, logo atingindo a Europa pelo Mediterrâneo e persistindo até os tempos modernos. (DE CARVALHO et al., 2017, p. 56).

Na farmacopeia chinesa, a mais antiga do mundo, é descrito o uso da maconha (nome tradicional da erva) no tratamento de doenças como dores reumáticas, distúrbios intestinais,

¹ Bacharelado do Curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu – PR, gabrielcosta0517@gmail.com;

² Bacharelado do Curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu – PR, luiz_henrique_terra@hotmail.com;

³ Doutor em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina – PR, fernando.bmed@gmail.com;

⁴ Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina – SC, ana.gomes146@docente.suafaculdade.com.br;

⁵ Professor orientador: Mestre em Biotecnologia, Universidade Paranaense – PR, rafaeladalpiva@yahoo.com.br.



malária e problemas no sistema reprodutor feminino. Já na Índia há relatos do uso da *Cannabis sativa* no tratamento da insônia, febre, tosse seca e disenteria (MATOS et al., 2017, p. 787-788).

Após um período de contenção e decréscimo no uso e cultivo legal da planta *Cannabis*, surge recentemente, a partir de 1964 com a elucidação da estrutura da molécula psicoativa dessa planta, o delta9-tetrahidrocannabinol (THC), um novo interesse científico sobre essa planta, com intuito de caracterizar seus mecanismos de atuação sobre o organismo humano, bem como as aplicações terapêuticas dos fitocanabinoides (DE CARVALHO et al., 2017, p. 56).

Dentre os fitocanabinoides, atribui-se destaque para o THC que é provido de efeitos psicoativos e o canabidiol (CBD), desprovido de tais efeitos. O CBD é um composto farmacologicamente ativo isolado da *Cannabis* na década de 60 e tem a capacidade de atuar em diferentes mecanismos patológicos, por meio de sua ação anti-inflamatória, antioxidante, modulação alostérica de receptores canabinoides ou sua interação sobre outros canais de íons e sistemas endógenos. Ainda, é importante destacar que o CBD atua de forma a limitar os efeitos psicoativos do THC que crescem à medida que a concentração deste aumenta e a proporção de CBD diminui (SEIBEL, LIMBERGER, 2017, p. 364).

Os casos bem sucedidos do uso do CBD podem ser vistos em diversos tipos de doenças, como na epilepsia, sobre a qual sua eficácia já é bem elucidada e sabe-se que hoje é um dos compostos mais eficazes em casos graves da doença (MATOS et al., 2017, p. 803). Outra indicação que tem sido estudada, é em casos de doença de Parkinson (DP) para atenuação dos sintomas motores, como tremores e rigidez muscular, bem como sintomas não motores, promovendo melhoras no humor, sono, aspectos cognitivos, dentre outros (GOMES, 2019, p. 31-33).

Diante disso, este estudo objetivou realizar a apresentação das evidências científicas acerca dos efeitos terapêuticos do CBD, a fim de que os resultados desta pesquisa demonstrem a importância dessa molécula sobre diferentes condições de saúde.

METODOLOGIA

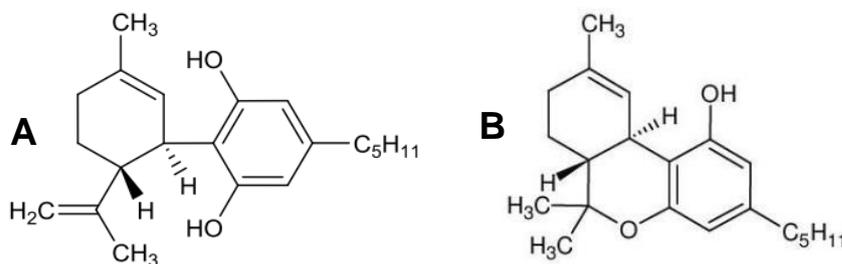
Realizou-se uma revisão de literatura, utilizando os descritores “Canabidiol e aplicações terapêuticas”, de artigos científicos elencados através das bases Pubmed, Scielo e Google Scholar. Foram analisados os artigos de fase pré-clínica ou clínica, publicados entre os anos 2015 e 2019, sobre aspectos patológicos ou sintomáticos e a ação do CBD.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os fitocanabinoides consistem em moléculas do tipo terpenofenólicas, encontradas em plantas do gênero *Cannabis*, sendo os de maior interesse científico e encontrados majoritariamente na planta, o CBD e o THC (MATOS et al., 2017, p. 791). A estrutura química dessas moléculas é demonstrada na figura 1.

Figura 1 – A: estrutura do canabidiol (CBD); B: estrutura do tetraidrocanabinol (THC).



Fonte: MATOS et al., 2017.

O CBD é o principal fitocanabinóide não psicoativo da planta *Cannabis sativa* que possui grande importância farmacológica, atuando dentre outros mecanismos, como um modulador alostérico de receptores canabinoides e reduzindo os efeitos adversos do THC. (MATOS et al., 2017, p. 791-793). Com intuito de elucidar a ação dessa molécula, foram descritas diversas propriedades farmacológicas, incluindo sua ação hipnótica, sedativa, antipsicótica, antioxidante, ansiolítica, anticonvulsivante, anti-inflamatória e neuroprotetora (COSTA, 2017, p. 39).

Na década de 80, foram descobertos dois receptores canabinoides: o receptor canabinoide tipo 1 (CB₁), que é encontrado principalmente nos núcleos da base, cerebelo, hipocampo, córtex, medula espinhal e em nervos periféricos, explicando a maior parte dos efeitos psicotrópicos das substâncias canabinoides; e o receptor canabinoide tipo 2 (CB₂), encontrado principalmente em células do sistema imune e em células glia, o que pode explicar os efeitos dessas substâncias sobre a dor e a inflamação. Ambos os receptores pertencem à família de proteínas de membrana celular acopladas a proteína G_i (inibitória) (LESSA et al., 2016, p. 48).

Após a descoberta dos receptores canabinoides, identificou-se seus agonistas endógenos, dos quais dois estão melhor estabelecidos, sendo eles a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), que atuam de forma retrógrada, no sentido dos neurônios pós-



sinápticos para os pré-sinápticos (RANG et al., 2016, p. 225). Sabe-se que os dois endocanabinoides são agonistas dos receptores CB₁ e CB₂, porém os níveis teciduais periféricos do 2-AG são mais elevados quando comparados à AEA. Ainda, após sua liberação, os endocanabinoides sofrem processo de recaptação neuronal e, em seguida, são rapidamente metabolizadas em compostos inativos, pela enzima amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e pela monoacilglicerol lipase (MGL) (LESSA et al., 2016, p. 48).

Dentre os compostos canabinoides que interagem com esse sistema endógeno, o CBD tem se destacado e sido alvo de intensas pesquisas nas últimas décadas. Este desempenha um importante papel em diferentes condições patológicas como a epilepsia, ansiedade, esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, fibromialgia, dentre outros (MATOS et al., 2017, p. 791).

A epilepsia é uma das principais doenças que acometem jovens e adultos no mundo, despertando a necessidade de novas drogas para controle da doença. Dessa forma, os endocanabinoides são produzidos em resposta à atividade epileptiforme, com o intuito de modular alostericamente os receptores CB₁ de neurônios excitatórios, para conter o excesso de atividade neuronal (MATOS et al., 2017, p. 794). De tal maneira, a utilização do CBD e consequente interação entre a AEA e o 2-AG pode resultar na manutenção de um estado intermediário de ativação dos receptores canabinoides (MATOS et al., 2017, p. 802-803).

O tratamento convencional da ansiedade envolve abordagens psicológicas, bem como tratamento medicamentoso. Adicionalmente, o tratamento farmacológico tem mudado ao longo das últimas décadas, com a redução da utilização de ansiolíticos/hipnóticos tradicionais (benzodiazepínicos e barbitúricos), e aumento na busca de novas terapias com menores efeitos adversos, como por exemplo o CBD (RANG et al., 2016, p. 531). Em modelos de ansiedade generalizada, altas doses do CBD foram ineficazes, enquanto doses de aproximadamente 10 mg/kg foram benéficas, o que demonstra a necessidade de doses menores para obter efeito terapêutico. Já em modelos de ansiedade induzida por estresse, o CBD reduziu a incidência de frequência cardíaca e pressão arterial elevada. Clinicamente, estudos demonstraram que o CBD foi capaz de reduzir a ansiedade em testes simulados de fala em público entre indivíduos saudáveis, além de aumentar a extinção de memórias aversivas (BLESSING et al., 2015, p. 827-831).

Já a esquizofrenia consiste em uma das formas mais importantes de doenças psiquiátricas crônicas, podendo levar o indivíduo a desenvolver quadros incapacitantes. Dentre seus sintomas, são frequentemente observados déficits da função cognitiva, juntamente com



ansiedade, culpa, depressão e autopunição, levando a tentativas de suicídios em 50% dos casos (RANG et al., 2016, p. 553). O tratamento convencional com os antipsicóticos sintéticos está associado ao desenvolvimento de hiperprolactinemia, que consiste em aumento da prolactina plasmática. Nesse sentido, comparando-se o antipsicótico haloperidol com o CBD, o primeiro provoca hiperprolactinemia em doses superiores a 0,125 mg/kg, enquanto o segundo atinge esse efeito em doses acima de 120 mg/kg (PIMENTEL et al., 2018, p. 27-28).

Além de menores efeitos adversos, um estudo comparou os efeitos do antipsicótico amisulprida com o CBD. Em doses de 800 mg/dia em pacientes esquizofrênicos com paranoia aguda, foi observado melhora clínica significativa em ambos os tratamentos, porém o CBD causou menores efeitos colaterais. Em suma, o CBD aparentemente produz efeitos antipsicóticos sem produzir efeitos extrapiramidais, que representam efeitos colaterais antipsicóticos típicos, como parkinsonismo farmacológico, distonia aguda, tremor perioral e discinesia tardia (PEDRAZZI, 2018, p. 38-39).

A doença de Parkinson (DP) é descrita como uma doença neurodegenerativa crônica, com sintomas motores típicos como bradicinesia (lentidão nos movimentos), tremor de repouso e rigidez muscular, além de sintomas neuropsiquiátricos como transtornos psicóticos, do humor e do sono (SANTOS et al, 2019, p. 47). Sua fisiopatologia envolve a degeneração de neurônios que produzem o neurotransmissor dopamina na região compacta da substância negra, resultando em redução da quantidade de dopamina estriatal, o que prejudica a circuitaria motora dos núcleos da base (SANTOS et al., 2019, p. 47). A terapia convencional utiliza medicamentos que aliviam os sintomas da síndrome, sendo a levodopa a droga mais prescrita. Embora este medicamento alivie os sintomas, seu uso a longo prazo está associado a efeitos adversos motores, como discinesias, flutuações motoras e a perda da eficácia (FILHO et al., 2019, p. 18-19).

Nesse sentido, estudo em animais e humanos demonstram que o sistema endocanabinoide passa por alterações neuroquímicas durante a evolução da DP, incluindo a redução da quantidade de receptores CB₁ nas fases iniciais da doença e aumento da expressão desses receptores e de endocanabinoides nas fases intermediárias e mais avançadas da DP, o que sugere um possível uso terapêutico de THC e CBD no tratamento da doença (SANTOS et al., 2019, p. 47). Um estudo demonstrou que extratos de *Cannabis* contendo tanto CBD quanto THC podem ser úteis no tratamento dessa doença. Tal estudo indica ainda, que baixas doses, na faixa de microdoses, podem ser suficientes para controle motor e não motor da doença. E



ainda, os pacientes participantes desse estudo descreveram os benefícios do uso do extrato, relatando melhora no dia-a-dia, melhora no sono e no humor (GOMES, 2019, p. 28-31).

A doença de Alzheimer (DA), também caracterizada como uma doença neurodegenerativa crônica de origem idiopática e diagnóstico clínico e de exclusão, é manifestada pela perda da capacidade cognitiva com a idade, cuja velocidade e extensão são muito variáveis. Está associada à atrofia cerebral e perda localizada de neurônios, principalmente no hipocampo e na parte basal do prosencéfalo. Os únicos fármacos para tratamento sintomático são os inibidores da colinesterase, como a donepezila, os quais tem eficácia limitada e são providos de efeitos adversos colinérgicos consideráveis, e a memantina, um antagonista dos receptores NMDA de glutamato, e atuam com intuito neuroprotetor e anti-excitotóxico, porém com eficácia limitada e indicado apenas em fases moderadas e avançadas da doença (RANG et al., 2016, p. 481-482).

Assim, um estudo pré-clínico demonstrou o potencial terapêutico do CBD no curso da DA. Foi constatado a reversão do déficit social e de reconhecimento de objetos nos animais tratados com CBD em comparação com o grupo controle, sem interferir na memória, ansiedade e medo dos animais. Além disso, foi indicado nesse estudo que o tratamento pode promover melhora no retraimento social e no reconhecimento facial. Esses resultados estavam relacionados com uma redução da neuroinflamação por mecanismos ainda não identificados (DE ALMEIDA, 2019, p. 22).

Por fim, a fibromialgia é uma alteração crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga e insônia. Sua causa é desconhecida, e não apresenta nenhuma característica patológica óbvia aparente. Está associada com alodinia, que consiste na sensação dolorosa em resposta a estímulo que normalmente seria inócuo (RANG et al., 2016, p. 522). A prevalência da doença é de 2 a 8% de toda população mundial e o tratamento atual consistem em abordagens farmacológicas e não farmacológicas bastante limitadas quanto sua eficácia (SAGY et al., 2019, p. 807).

Um estudo do Hasharon Hospital, de Israel, com alunos da Universidade de Tel Aviv comparou o tratamento da fibromialgia utilizando opióide e antidepressivo com a terapia empregando a *Cannabis* medicinal. O resultado indica que, apesar da melhora dos pacientes com tratamento com medicações comuns, após 3 meses do início do tratamento com *Cannabis* houve uma melhora significativa dos sintomas da fibromialgia de maneira progressiva, durante 6 meses de tratamento (YASSIN et al., 2019, p. 13-14).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências sobre o potencial terapêutico do CBD para o tratamento de várias doenças são muitas, e cada vez mais achados científicos apontam para a necessidade de se elucidar os mecanismos exatos pelos quais o sistema endocanabinoide e as moléculas de fitocanabinoides interagem, estabelecendo de maneira inequívoca os protocolos de terapia canabinoide nessas síndromes.

REFERÊNCIAS

- MATOS, R. L. A. et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.
- BLESSING, E. M. et al. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 825-836, 2015.
- RANG, H. P. et al. **Rang & Dale: farmacologia**. Oitava edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- DE ALMEIDA, M. F. et al. Canabinóides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 55, n. 2, 2019.
- COSTA, R. Análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas. 2017.
- LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. **Revista dor**, v. 17, n. 1, p. 47-51, 2016.
- SAGY, I. et al. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 6, p. 807, 2019.
- SANTOS, R.; HALLAK, J.; CRIPPA, J. A. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 1, p. 46-51, 24 abr. 2019.
- FILHO, M. F. A. C. et al. Canabinóides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 55, n. 2, 2019.



- GOMES ACM. Baixas doses de extrato de (*Cannabis sativa*) no incremento motor e na dor do paciente com doença de Parkinson: uma série de casos. Dissertação (Mestrado em Biociências). Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2019; 78 p.
- YASSIN, M.; ORON, A.; ROBINSON, D. Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. **Clin Exp Rheumatol**, v. 37, n. Suppl 116, p. S13-S20, 2019.
- SEIBEL, Dionei Ricardo; LIMBERGER, Jane Beatriz. Uso de canabidiol no tratamento de síndromes epilépticas resistentes a terapia convencional. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, v. 18, n. 2, p. 363-380, 2017.
- DE CARVALHO, C. R. et al. CANABINÓIDES E EPILEPSIA: POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL. **VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde**, [S.l.], v. 29, n. 1, p. 54-63, mar. 2017. ISSN 2177-7853. Disponível em: <<https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6292>>. Acesso em: 03 mar. 2020.
- PIMENTEL, K. G. et al. Utilização terapêutica do canabidiol no tratamento da esquizofrenia. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 13, n. 1, 2018.
- SANTOS, R.; HALLAK, J.; CRIPPA, J. A. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 1, p. 46-51, 24 abr. 2019.