

Propriedades farmacológicas dos Canabinoides

Propiedades farmacológicas de los Cannabinoides

Pharmacological Properties of Cannabinoids

João Luiz Miralha Costa^{1*} <https://orcid.org/0009-0004-8789-4541>

Cyanne Anastácia Seabra Quaresma¹ <https://orcid.org/0000-0002-2339-7202>

Marcelly Christine de Souza Diniz¹ <https://orcid.org/0000-0003-3043-6414>

Christian Neri Lameira¹ <https://orcid.org/0000-0003-3126-9072>

¹Centro Universitário Fibra, Brasil

*Autor para correspondência: miralha.joao@gmail.com

RESUMO

Introdução: Os Canabinoides vem sendo utilizados como uma terapia alternativa para tratar inúmeras enfermidades, razão pela qual diversos estudos passaram a ser realizados, constatando que o Canabidiol (CBD), um dos principais compostos da Cannabis sativa L., possui grande potencial terapêutico, no entanto, uma das barreiras para o uso terapêutico dos Canabinoides são os efeitos adversos gerados.

Objetivo: Com a gama quantidade de estudos envolvendo os Canabinoides, o objetivo do presente trabalho é sintetizar as informações acerca do uso terapêutico dos mesmos.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura integrativa nas bases de dados: BVS (MEDLINE, LILACS), SciELO, Redalyc, PubMed utilizando os seguintes descritores em saúde (DeCS): in vitro cannabidiol e cannabidiol properties, pharmacological cannabidiol, vinculados aos operadores booleanos "AND" e "OR", como filtro utilizou-se um espaço temporal de 2018 a 2023.

Resultados: O levantamento quantitativo inicial foi 153 artigos de acordo com a temática central, sendo que 147 resultados foram encontrados na base de dados BVS, 5 na PubMed e 1 na SciELO e 0 na Redalyc, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados e incluídos 14 artigos para esta revisão

integrativa. Verificou-se que os Canabinoides apresentam ação terapêutica contra a ansiedade náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, inibe a replicação do SARS-CoV-2 reduzindo a infecção, possui ação anti-inflamatória, antimicrobiano, analgésica.

Conclusão: Portanto, é possível concluir que os Canabinoides apresentam um grande potencial de ação terapêutica no tratamento de diversas enfermidades, sendo considerado muito importante por ser uma alternativa natural aos tratamentos convencionais.

Palavras-chave: Canabinoides; Cannabis; Farmacologia.

RESUMEN

Introducción: Los Cannabinoides han sido utilizados como terapia alternativa para tratar numerosas enfermedades, es por ello que se han realizado varios estudios, encontrando que el Cannabidiol (CBD), uno de los principales compuestos del Cannabis sativa L., tiene un gran potencial terapéutico, sin embargo, una de las barreras para el uso terapéutico de los Cannabinoides son los efectos adversos generados.

Objetivo: Con la amplia gama de estudios que involucran Cannabinoides, el objetivo del presente trabajo es sintetizar información sobre su uso terapéutico.

Métodos: Se realizó una búsqueda integradora de la literatura en las bases de datos: MEDLINE, LILACS, SciELO, Redalyc, PMC utilizando los siguientes descriptores de salud (DeCS): cannabidiol in vitro y propiedades del cannabidiol, cannabidiol farmacológico, ligado a los operadores booleanos "AND" y "OR", como filtro se utilizó un marco temporal de 2018 a 2023.

Resultados: La encuesta cuantitativa inicial estuvo constituida por 153 artículos de acuerdo con el tema central, de los cuales 147 resultados fueron encontrados en la base de datos de la BVS, 5 en PubMed y 1 en SciELO, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 14 artículos fueron seleccionados e incluidos para esta revisión integradora. Se ha descubierto que los Cannabinoides tienen acción terapéutica contra la ansiedad, las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, inhiben la replicación del SARS-CoV-2 reduciendo la infección, tienen acción antiinflamatoria, antimicrobiana y analgésica

Conclusión: Por lo tanto, es posible concluir que los Cannabinoides tienen un gran potencial de acción terapéutica en el tratamiento de diversas enfermedades, siendo considerados muy importantes porque son una alternativa natural a los tratamientos convencionales.

Palabras clave: Cannabinoides; Cannabis; Farmacología.

ABSTRACT

Introduction: Cannabinoids have been used as an alternative therapy to treat numerous diseases, which is why several studies have been carried out, finding that Cannabidiol (CBD), one of the main compounds of Cannabis sativa L., has great therapeutic potential, however, one of the barriers to the therapeutic use of Cannabinoids is the adverse effects generated.

Objective: With the wide range of studies involving Cannabinoids, the objective of the present work is to synthesize information about their therapeutic use.

Methods: An integrative literature review search was carried out in the databases: MEDLINE, LILACS, SciELO, Redalyc, PMC using the following health descriptors (DeCS): in vitro cannabidiol and cannabidiol properties, pharmacological cannabidiol, linked to the Boolean operators "AND" and "OR", as a filter a time frame from 2018 to 2023 was used.

Results: The initial quantitative survey consisted of 153 articles according to the central theme, of which 147 results were found in the VHL database, 5 in PubMed and 1 in SciELO, after applying the inclusion and exclusion criteria, 14 articles were selected and included for this integrative review. Cannabinoids have been found to have therapeutic action against chemotherapy-induced anxiety, nausea and vomiting, inhibit SARS-CoV-2 replication reducing infection, have anti-inflammatory, antimicrobial, analgesic action.

Conclusion: Therefore, it is possible to conclude that Cannabinoids have a great potential for therapeutic action in the treatment of various diseases, being considered very important because they are a natural alternative to conventional treatments.

Keywords: Cannabinoids; Cannabis; Pharmacology.

Recibido: 20/11/2023

Aprobado: 28/10/2024

Introdução

As plantas medicinais são usadas como uma opção terapêutica há milhares de anos, especialmente em países do Oriente Médio. Durante a história, várias espécies foram empregadas para tratar uma ampla gama de problemas de saúde, prevenir epidemias e controlar micro-organismos.⁽¹⁾ Nos dias atuais, o uso de plantas medicinais como uma alternativa terapêutica está se popularizando e, como resultado, pesquisadores e estudiosos precisam dedicar mais esforços para fornecer informações sobre o sistema produtivo dessas plantas e a preparação dos medicamentos. Isso é essencial, pois nem sempre as normas que asseguram a qualidade dos fitoterápicos são seguidas.⁽²⁾

Os metabólitos secundários, detém uma alta especificidade e apresentam papel importante na evolução das plantas e em seres vivos. Usualmente, são denominados em três diferentes classes de moléculas: terpenos, compostos fenólicos e compostos nitrogenados. Esses compostos desempenham função importante como proteção de estresses bióticos e abióticos, além de serem amplamente utilizados pela indústria biofarmacêutica, de corantes e aromas.⁽³⁾

Como exemplo de metabólitos secundários temos a morfina, amplamente utilizada em pacientes com dor intensa, como por exemplo nos cuidados paliativos de pacientes com câncer;⁽⁴⁾ a cocaína possui propriedades analgésicas^(5, 6) suas reações adversas como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial arritmias cardíacas, ansiedade;⁽⁷⁾ e o Canabidiol, possui um potencial terapêutico, sendo utilizado no tratamento de doenças como epilepsia, ansiedade, doenças neurodegenerativas, dor neuropática e esclerose múltipla⁽⁸⁻¹¹⁾ e a depressão,⁽¹²⁾ suas reações adversas em altas doses são desenvolvimento, mortalidade embriofetal, inibição do sistema nervoso central e neurotoxicidade, lesões hepatocelulares, redução da espermatogênese, alterações no peso dos órgãos, alterações no sistema reprodutor masculino e hipotensão.⁽¹³⁾

Uma das barreiras para o amplo uso terapêutico da cannabis são os efeitos gerados pelo principal componente psicoativo, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), que leva a conflito de opiniões sobre sua eficácia e segurança clínica.⁽¹⁴⁾ Em compensação o Canabidiol (CBD) e outros componentes como o Cannabigerol (CBG) e Canabivarina (CBDV) são componentes não psicoativos da cannabis. Tais substância mostraram efeitos anti-inflamatórios, imunossupressores, analgésicos, ansiolíticos e anticancerígenos.⁽¹⁵⁾

Portanto, com o crescimento na quantidade de estudos que envolvem fitocompostos com inúmeras ações farmacológicas, os Canabinoides assumiram um papel de protagonista no tratamento de várias patologias.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Sendo assim, o objetivo deste estudo é sintetizar as informações do uso terapêutico dos Canabinoides a partir de um levantamento de dados.

Métodos

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com a finalidade de sintetizar o conhecimento aportado nos últimos cinco anos (período de 2018 até a data da pesquisa) sobre o tema em questão. Para isto, as etapas metodológicas contemplaram seis passos, a saber: 1- Identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa, 2- Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, 3- Verificação dos estudos pré-selecionados, 4- Avaliação dos estudos selecionados e definição das informações a serem extraídas destes estudos, a fim de inclusão e/ou ajustes das variáveis que compõe o banco de dados elaborado, visando o refinamento dos dados obtidos, 5- Análise e interpretação dos resultados e 6- Consolidação da revisão e síntese do conhecimento.

A coleta de dados ocorreu entre março de 2023 a julho de 2023, por meio de busca online de artigos científicos, orientada pela pergunta norteadora: Quais as principais propriedades farmacológicas dos Canabinoides? Com isto, foram pesquisados artigos científicos indexados nas seguintes bases de dados, Biblioteca Virtual em Saúde – BVS (MEDLINE e LILACS), Scientific Electronic Library Online – SciELO, Redalyc (Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal) e PubMed. Estas foram as bases indexadoras selecionadas por reunirem grande parte das publicações de impacto na área de interação em ciências da saúde. Como

filtro, utilizou-se o espaço temporal compreendido de 2018 a 2023, no intuito de fornecer um rol de informações técnico-científicas atualizadas em relação ao tema central da revisão integrativa.

Os critérios de inclusão adotados foram: temática relacionada às propriedades farmacológicas do Canabidiol; publicações com disponibilidade eletrônica e gratuitamente na íntegra; artigo original, escritos em língua portuguesa ou inglesa. Foram excluídos os editoriais, cartas ao editor, estudos reflexivos, relatos de experiência, revisões, publicações duplicadas, teses e dissertações, bem como estudos que não abordassem a temática relevante ao objetivo da revisão.

Diante da elaboração da pergunta norteadora, a definição dos critérios de inclusão e exclusão, a etapa de verificação dos estudos publicados foi conduzida com os seguintes descritores em saúde (DeCS): *in vitro* cannabidiol e cannabidiol properties, pharmacological cannabidiol, vinculados aos operadores booleanos "AND" e "OR", individualmente ou combinados, com a finalidade de responder à pergunta norteadora informada anteriormente. Em seguida, os artigos pré-selecionados foram categorizados e abulados cronologicamente em uma planilha do programa Microsoft Excel 2013, para posterior análise, interpretação dos achados alcançados pelos autores e, finalmente, compilação do acervo de conhecimento gerado pelos trabalhos publicados. Desta forma, todos os métodos *in vitro* que foram empregados para triagem de compostos/fármacos foram incluídos no estudo. Para eliminar a duplicidade, o título e o resumo de todos os estudos pesquisados foram examinados duas vezes às cegas e as listas de referências dos artigos selecionados foram adicionalmente revisadas para estudos mais relevantes.

Resultados

As pesquisas realizadas nas bases de dados originaram o levantamento quantitativo inicial de 153 artigos de acordo com a temática central, sendo 147 resultados na base de dados BVS, 5 na PubMed, 1 na SciELO e 0 na Redalyc. Após a determinação dos artigos indexados em mais de uma base de dados, àqueles que não eram totalmente gratuitos ou que eram artigos de revisão e após a leitura dos títulos e resumos com base na pergunta norteadora, foram selecionados e incluídos 14 artigos para a

elaboração desta revisão integrativa. A figura 1 ilustra os passos metodológicos realizados.

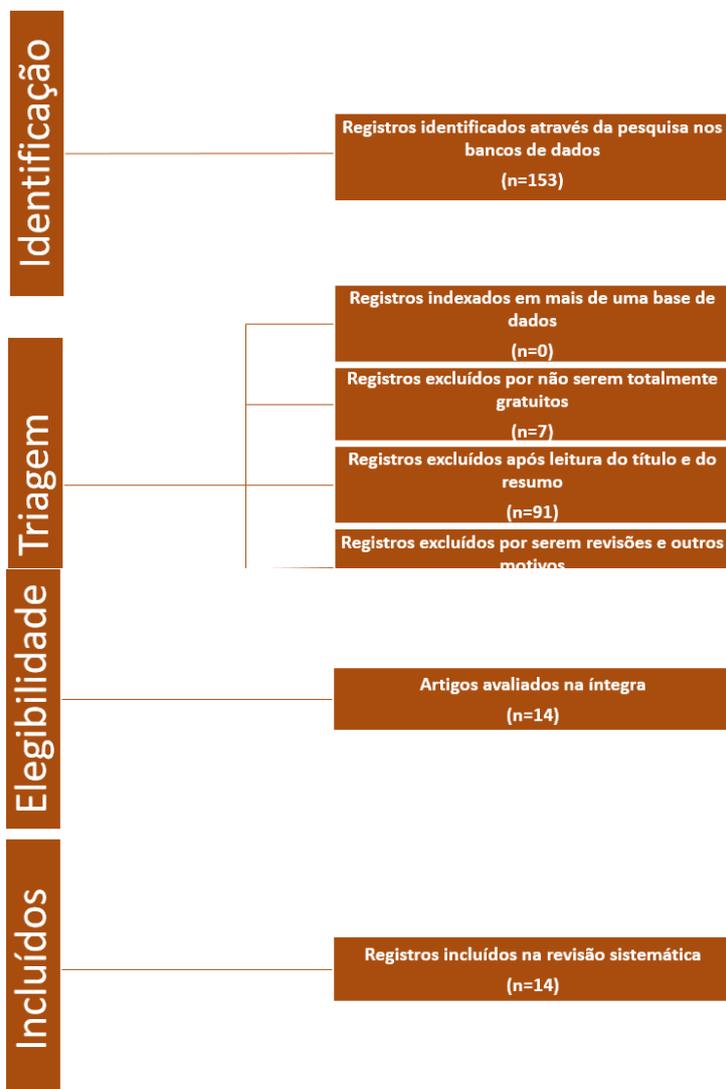


Fig. 1. Fluxograma para visualização das etapas da seleção dos artigos da revisão integrativa.

O Quadro 1 foi elaborado com o objetivo de juntar os estudos sobre o tema central desta revisão integrativa de forma cronológica, de acordo com as informações sintetizadas das principais evidências científicas sobre o tema quais as principais propriedades farmacológicas dos Canabinoides. Os atributos extraídos dos 14 artigos selecionados foram: ano e autores, título, método e resultados.

Dos artigos incluídos para a revisão, 22% foram estudos da ação do CBD sobre a ansiedade, 14% em antimicrobianos, 14% foram estudos sobre a ação no vírus SARS-CoV2 e 50% dos estudos foram sobre a ação anti-inflamatória, a eficácia analgésica, o efeito na proteína Tau, neuroprotetores, na qualidade muscular, em náuseas e vômitos e na autofagia.

Quadro 1. Artigos selecionados da revisão integrativa, segundo ano, autores, título, método e resultados, no período de 2018 a 2023

Autor	Título	Método	Resultados
Hutten ⁽¹⁹⁾	Cannabis containing equivalent concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) induces less state anxiety than THC-dominant cannabis	Estudo <i>in vivo</i>	A cannabis contendo concentrações de THC e CBD induziu menos o estado de ansiedade autoavaliado em comparação com a cannabis contendo apenas THC.
Nguyen ⁽²⁰⁾	Cannabidiol inhibits sars-cov2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses	Estudo <i>in vivo</i>	CBD inibe a replicação do SARS-CoV-2, em parte pela regulando a resposta ao estresse do retículo endoplasmático (ER) do hospedeiro IRE1 α ribonuclease e as vias de sinalização do interferon.
Santos ⁽²¹⁾	Cannabidiol and terpenes formulation reducing sars-cov2 infectivity tacking a therapeutic strategy	Estudo <i>in vitro</i>	Divididas em duas formulações à base de CBD e Terpenos os resultados foram eficazes na redução da infecção contra o SARS-CoV2.
Alali ⁽²²⁾	Cannabidiol inhibits tau aggregation <i>in vitro</i>	Estudo <i>in vitro</i>	A molécula do CBD pode interagir livremente com uma molécula de proteína tau, provavelmente através de ligações de van der Waals e forças hidrofóbicas, impedindo a fase lag da agregação de proteína tau causada por heparina.
Blaskovich ⁽²³⁾	The antimicrobial potential of cannabidiol	Estudo <i>in vitro</i>	O CBD apresentou ser um antimicrobiano seletivo para bactérias gram-positivas e gram-negativas como <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .
Landucci ⁽²⁴⁾	Neuroprotective effects of cannabidiol but not Δ 9-tetrahydrocannabinol in rat hippocampal slices exposed to oxygen-glucose deprivation: Studies with <i>cannabis</i> extracts and selected cannabinoids	Estudo <i>in vivo</i>	O extrato que continha o CBD em maiores quantidades atenuaram o dano causado pela privação do oxigênio-glicose na sub-região CA1 do hipocampo.
Morissette ⁽²⁵⁾	Exploring cannabidiol effects on inflammatory markers in individuals with cocaine use	Estudo <i>in vivo</i>	Os participantes tratados com CBD apresentaram níveis mais baixos de IL-6, FCEV, CD14 ⁺ CD16 ⁺ e CD56 ^{neg} CD16 ^{hi} em

	disorder: a randomized controlled trial		comparação aos que receberam placebo. As células T CD25 ⁺ CD4 ⁺ foram maiores no grupo CBD e não houve diferença significativa entre os grupos para os linfócitos B.
Spinella ⁽²⁶⁾	Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study	Estudo <i>in vivo</i>	Não houveram mudanças sistemáticas no estresse subjetivo ou ansiedade. Os participantes com crenças <i>a priori</i> sobre o CBD ter efeitos ansiolíticos relataram uma redução significativa da ansiedade.
Vrech ⁽²⁷⁾	Cannabidiol induces autophagy via ERK1/2 activation in neural cells	Estudo <i>in vitro</i>	Estudo demonstrou que o CBD atua um papel importante na ativação da autofagia, processo essencial na homeostase e está relacionado à neuroproteção do SNC.
Grimison ⁽²⁸⁾	Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, placebo-controlled, phase II crossover trial	Estudo <i>in vivo</i>	A resposta foi melhorada com THC:CBD de 14% para 25%, com efeitos similar na ausência de êmese, uso de medicamentos de resgate, ausência de náusea significativa e pontuações resumidas para IVFE. 31% apresentaram efeitos adversos moderados ou graves aos Canabinoides, mas 83% preferiram a cannabis ao placebo.
Linher-Melville ⁽²⁹⁾	Evaluation of preclinical analgesic efficacy of naturally derived, orally administered oil forms of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), and their 1:1 combination	Estudo <i>in vivo</i>	THC, CBD e em combinação 1:1, a administração deles é capaz de ser um regime de tratamento eficaz para combater a atividade sensorial periférica aberrante e modular a resposta imune.
Martinenghi ⁽³⁰⁾	Isolation, purification, and antimicrobial characterization of cannabidiolic acid and cannabidiol from <i>cannabis sativa</i> L	Estudo <i>in vitro</i>	O CBD apresentou ser um potente antimicrobiano para bactérias gram-positivas <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i> , com doses mínimas de 1 a 2 µg/mL.
Iannotti ⁽³¹⁾	Effects of non-euphoric plant cannabinoids on muscle quality and performance of dystrophic mdx mice	Estudo <i>in vivo</i>	A diferenciação de células mioblásticas murinas C2C12 em miotubos foi facilitada pelas moléculas de CBD e CBDV, que aumentaram [Ca ²⁺] principalmente por meio

			da ativação de TRPV1, um efeito que sofre rápida dessensibilização.
Linares ⁽³²⁾	Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test	Estudo <i>in vivo</i>	O pré-tratamento com 300 mg de CBD reduziu significativamente a ansiedade durante a fala, não foram observadas diferenças significativas nas pontuações EVAH entre os grupos que receberam CBD 150, 600 mg e placebo.

Legenda: EVAH (Escala Visual Analógica de Humor), IL-6 (Interleucina-6), FCEV (Fator de Crescimento Endotelial Vascular), CD14⁺ CD16⁺ (Monócitos Intermediários), CD56^{neg} CD16^{hi} (Células Natural Killer), T CD25⁺ CD4⁺ (Linfócitos T), IVFE (Índice de Vida Funcional-Êmese).

Discussão

Os estudos randomizados, duplos cegos e controlados por placebo na avaliação do CBD, associado ou não ao THC, no controle da ansiedade em pacientes saudáveis, determinaram que não há diferença significativa entre a concentração de 13,75 mg em comparação ao placebo. Entretanto, os autores perceberam que ocorre redução significativa da ansiedade, quando o CBD (13,75 mg) foi associado ao THC na mesma concentração.⁽¹⁹⁾ *Linares*⁽³²⁾ observou haver diminuição na ansiedade quando o CBD administrado na concentração de 300 mg em relação ao placebo, porém os autores não identificaram tal ação quando a concentração do CBD foi de 150 mg. No estudo conduzido por *Spinella*⁽²⁶⁾ utilizando óleo de semente de cânhamo com e sem CBD, foi determinado que a expectativa de uso do CBD foi fator preponderante para determinação da redução da ansiedade. Deste modo, percebe-se que a diminuição da ansiedade está associada à concentração do CBD, a presença do THC e a expectativa de uso.

Martinenghi⁽³⁰⁾ avaliou a atividade antimicrobiana *in vivo* e *in vitro* de concentrações diversas do CBD em bactérias gram-positivas e gram-negativas, as análises demonstram que as concentrações do CBD avaliados, apresentaram resultados significativos na inibição de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Clostridioides difficile*. Embora com os achados, o estudo conduzido por *Blaskovich*⁽²³⁾ que demonstrou atividade do CBD frente a cepas de *Neisseria gonorrhoeae*. Estes estudos contribuem para a premissa que o CBD possui propriedades antimicrobianas.

O CBD *in vitro* e *in vivo* foi usado para sua determinação do combate de diferentes tipos de infecção do vírus da Covid-19 (SARS-CoV-2), usando células de vários locais do corpo, como pulmão (Calu3), células do cólon (CaCO-2), células renais (Hek293T), células queratinocitárias (HaCat) e células A549. *Santos*⁽²¹⁾ constatou que a combinação de Canabidiol (CBD) e terpenos nos tratamentos formulados mostrou eficácia do virucida contra o SARS-CoV-2 em diferentes linhagens celulares. *Nguyen*⁽²⁰⁾ mostrou que o Canabidiol (CBD) inibiu a replicação do SARS-CoV-2, o vírus responsável pela COVID-19. O tratamento com CBD levou à regulação positiva de genes relacionados ao estresse do retículo endoplasmático (RE), indicando a indução do estresse ER nas células hospedeiras.

Morrisette⁽²⁵⁾ desenvolveu uma análise explorando os efeitos do Canabidiol em marcadores inflamatórios em indivíduos com transtorno por uso de cocaína. Logo, foi elaborado um estudo randomizado (1:1) e controlado de local único, o critério para a inclusão dos participantes era de adultos entre 18 e 65 anos diagnosticados com o transtorno por uso de cocaína, para receber 800 mg/dia de CBD ou placebo por 92 dias. Foi dividido em duas fases, a fase I consistiu em um estágio de desintoxicação hospitalar de 10 dias. A fase II teve duração de 12 semanas com acompanhamento ambulatorial. Após a metodologia ser aplicada, as propriedades imunomoduladoras do CBD sugerem reduzir os níveis de citocina/leucócitos pró-inflamatórios e aumentar as células anti-inflamatórias. O CBD consegue reduzir/estabilizar os níveis de VEGF-A, IL-6, células NK citotóxicas fracas e monócitos intermediários em contraste com o placebo. Ademais, células T CD25 e CD24 tiveram níveis maiores em comparação aos participantes que receberam o placebo.

Grimison⁽²⁸⁾ desenvolveu um estudo sobre o extrato de cannabis oral THC:CBD para o tratamento náuseas e vômitos refratários induzidos por quimioterapia. 250 pacientes foram envolvidos no estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Para ser selecionado nesse estudo foram selecionados pacientes que tinham idade ≥ 18 anos, com alguma malignidade de qualquer estágio, que recebendo quimioterápicos IV de risco emetogênico moderado ou alto, programados para receber pelo menos dois ciclos consecutivos e tinham NVIQ refratária (náuseas, vômitos induzidos por quimioterapias). Foram separados em dois grupos: um grupo recebeu o extrato oral de THC:CBD (2,5 mg de THC e 2,5 mg de CBD) e outro grupo recebeu um placebo. Os pacientes receberam o tratamento durante dois ciclos de quimioterapia. As descobertas mostraram que o extrato oral de THC:CBD foi eficaz no tratamento da NVIQ refratária. Na porção que recebeu o extrato, 42% dos pacientes tiveram resposta completa, em comparação com 17% do grupo que recebeu placebo. A média de episódios de vômito também foi menor no grupo que recebeu o extrato (1,5 vs. 3,5). Não teve diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito à proporção de pacientes com resposta parcial ou à média de doses utilizadas. Os efeitos colaterais mais comuns do extrato oral de THC:CBD foram sonolência, boca seca e tontura. Tais efeitos foram geralmente leves a moderados e não exigiram a interrupção do tratamento.

Linher-Melville⁽²⁹⁾ avaliou a eficácia analgésica pré-clínica de óleos derivados naturalmente de THC, CBD e de sua combinação 1:1, conduzido em camundongos usando uma variedade de modelos de dor (teste de formalina, teste da placa quente e o teste do reflexo de flexão da cauda). Os tratamentos foram bem tolerados pelos camundongos e não causaram efeitos colaterais significativos. A combinação 1:1 de THC e CBD foi o tratamento mais eficaz, o que sugere que os dois compostos podem ter efeitos sinérgicos. Em ratos machos, foi possível ver as respostas que promoviam a reparação através da regulação positiva de populações de células imunitárias "pró-inflamatórias" específicas, promovendo a mielinização, influenciando positivamente no limiar das fibras nociceptivas mielinizadas A β e retornando os comportamentos nociceptivos associados aos níveis basais/simulados. É essencial uma investigação a respeito dos efeitos dos Canabinoides em ratos fêmeas.

Landucci⁽²⁴⁾ fez uma avaliação dos efeitos neuroprotetores do Canabidiol mas não do $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol em fatias dos hipocampos dos ratos expostos a privação de oxigênio-glicose (ODG). Para isso, foi realizado culturas organotípicas de fatias do hipocampo, que foram removidas de ratos machos e fêmeas de 7 a 9 dias de idade, expostas a um meio ausente de glicose e de antemão saturados com 95% de N₂ e 5% de CO₂ por 30 minutos, ao fim do tempo foram transferidas para um meio oxigenado sem soro contendo 5 mg/ml de glicose e retornaram à incubadora em condições normóxicas até que a lesão neural fosse analisada 24h depois. Os extratos foram incubados ao longo dos 30 minutos da ODG e no período de recuperação de 24h. Um extrato chamado de bedrocan continha 16,69 mg/mL de THC e 0,66 mg/mL de CBD, o outro chamado de FM2 apresentava 4,6 mg/mL de THC e 8,2 mg/mL de CBD. A lesão na área CA1 do hipocampo foi observada quando submetida a ODG, o THC intensificou a lesão em 145%, em contraste, nas mesmas condições, o CBD reduziu a lesão em 45%. Os resultados do estudo mostraram que o CBD, teve um efeito neuroprotetor contra a morte neuronal induzida por ODG. O CBD também reduziu a apoptose neuronal e a desorganização do tecido induzidas por ODG.

Vrechi⁽²⁷⁾ conduziu um estudo sobre os efeitos do Canabidiol na autofagia em células neuronais. Em sua metodologia, foram cultivadas em meio Eagle modificado por Dulbecco com alto teor de glicose, complementando com 10% de soro bovino fetal e 1% de penicilina/estreptomicina a 37°C células do neuroblastoma e de astrócitos

imortalizados murinos. Essas células foram tratadas com sete variações de concentrações de CBD (1, 2, 5, 10, 25, 50, 100 μ M). Para calcular a porcentagem de células foi preciso uma plataforma de BD FACSCalibur nas fases sub-G 0 /G 1. O CBD representou um papel crucial na ativação da autofagia, regulou a fosforilação das quinases ERK1/2 e AKT com envolvimento de ULK1, sem envolver a fase inicial da autofagia mTORC1, a ativação ocorre através dos receptores canabinoídes CB1 e CB2 e bem como os receptores TRPV1.

Alali⁽²²⁾ avaliou o Canabidiol na agregação de proteína Tau, usando a heparina como indutor de agregação, logo, para perceber se o CBD tem esse efeito foi preciso usar cDNA tau 1N/4R marcado com His humano foi expresso usando o vetor de expressão pET-21a (+) em cepas de *E. coli* (Merk). Sua determinação foi avaliada por métodos de espectroscopia de Dicroísmo Circular Far-UV (CD) usado para ver as estruturas secundárias da proteína, Tioflavina T (ThT) aplicado para explorar a cinética da polimerização da proteína Tau na presença de heparina e CBD e pela microscopia de força atômica (AFM), para perceber a morfologia da agregação da proteína Tau na presença e ausência de CBD. Sendo assim, o CBD pode interagir espontaneamente com a molécula Tau conectadas por ligações de hidrogênio, Van der Waals e forças hidrofóbicas, inibindo, portanto, a fase lag da proteína Tau induzida por heparina, também capaz de reduzir a sua polimerização, podendo alterar a estrutura enrolada aleatória para uma estrutura rígida.

Iannotti⁽³¹⁾ pesquisou sobre os efeitos dos canabinóides vegetais não eufóricos na qualidade muscular e no desempenho de camundongos mdx distróficos. O teste foi realizado em camundongos machos do tipo selvagem (C57BL / 10ScSnJ) e mdx (C57BL / 10ScSn-DMDmdx / J) com 5 semanas de idade e pesando aproximadamente 20-25 g. Após o tratamento de 2 semanas, testes locomotores e análises bioquímicas foram utilizados para avaliar seus efeitos na inflamação e na autofagia. Nesse estudo o CBD e CBDV estimularam a diferenciação de mioblastos murinos e mioblastos DMD humanos em miotubos, a diferenciação em miotubos de células satélites musculares humanas, melhoram a atividade locomotora prejudicada e a força muscular em camundongos mdx tanto no início quanto no final estágios do distúrbio, sendo esse efeito acompanhado por uma redução significativa nos marcadores de inflamação e uma restauração dos marcadores de autofagia.

Portanto, o presente estudo revela uma ampla aplicabilidade dos Canabinoides no tratamento de algumas doenças, demonstrando ter um grande potencial terapêutico dessas substâncias no tratamento de enfermidades que atingem o sistema nervoso e enfatizando a importância da realização de mais estudos que abordem tanto suas ações terapêuticas, quanto a parte toxicológica e efeitos adversos gerados pelo uso dos Canabinóides.

Referências

1. Donadel G, Dalmagro M, Oliveira JAB de, Zardeto G, Pinc MM, Hoscheid J, et al. Safety Investigations of Two Formulations for Vaginal Use Obtained from *Eugenia uniflora* L. Leaves in Female Rats. *Pharmaceuticals* 2022; 15(12): 1-11. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/12/1567>
2. Costa MRB da, Alves VF, Silva NA da. Plantas medicinais: como é garantido seu acesso seguro e seu uso racional no sus. In: Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar 2022. Disponível em: <https://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/coloquio/article/download/1700/1337>
3. Raskin I, Ribnicky DM, Komarnytsky S, Ilic N, Poulev A, Borisjuk N, et al. Plants and human health in the twenty-first century. *Trends in biotechnology* 2002; 20(12):522-31. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799\(02\)02080-2](https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799(02)02080-2)
4. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *The clinical journal of pain* 2002; 18(4):3-13. Disponível em: https://journals.lww.com/clinicalpain/abstract/2002/07001/clinical_pharmacology_of_opioids_for_pain.2.aspx
5. Alagille D, Baldwin RM, Roth BL, Wroblewski JT, Grajko-wska E, Tamagnan GD. Functionalization at position 3 of the phenyl ring of the potent mGluR5 noncompetitive antagonists MPEP. *Bioorganic Med Chem Lett* 2005; 15(4):945-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960894X04015082>

6. Castro RA de, Ruas RN, Abreu RC, Rocha RB, Ferreira R de F, Lasmar RC, et al. Crack: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical and toxic effects. *Rev Médica Minas Gerais* 2015; 25(2):253–9. DOI: <https://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20150045>
7. National Institute On Drug Abuse. Nida.nih.gov. Disponível em: <http://nida.nih.gov/publications/drugfacts/cocaine>. Acesso em: 28 maio 2023.
8. Malcher LR. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. *Rev.da Biologia* 2014; 13(1):43-59. DOI: <https://doi.org/10.7594/revbio.13.01.07>
9. Silva MCMA da. Transtorno de ansiedade generalizada e tratamento com canabidiol: um relato de caso [Trabalho de Conclusão de Curso]. João Pessoa: Centro Universitário de João Pessoa- UNIPÊ; 2021.
10. Silva TV da. Avaliação dos efeitos do Canabidiol sobre os eventos imunológicos e degenerativos induzidos pela encefalomielite autoimune experimental (EAE) em camundongos [Dissertação de Mestrado]. Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG; 2013.
11. Cardoso GKR da S. Canabidiol em modelo pré-clínico de dor neuropática: uma avaliação dos aspectos sensoriais, emocionais e inflamatórios relacionados com a modulação da sensibilidade dolorosa [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto; 2022.
12. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Santos RM, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of psychopharmacology* 2011; 25(1):121-130. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881110379>
13. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Current neuropharmacology* 2019; 17(10):974-89. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190603171901>
14. Gottschling S, Ayonrinde O, Bhaskar A, Blockman M, D'Agnone O, Schechter D, et al. Safety considerations in cannabinoid-based medicine. *International Journal of General Medicine* 2020; 13:1317-33. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S275049>

15. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences* 2009; 30(10):515-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.07.006>
16. Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010; 32(supl 1):56-66. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/SLJjHfPvnpYKPQX79wbnztp/?format=html&stop=next#>
17. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2008; 30(3):271-80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/jqDxxjns6S6VNq9yRkxdWHx/?lang=en>
18. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonso RS. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química* 2017; 9(2):786-814. Disponível em: <https://rvq-sub.sbg.org.br/index.php/rvq/article/view/1991>
19. Hutten NRPW, Arkell TR, Vinckenbosch F, Schepers J, Kevin RC, Theunissen EL, *et al.* Cannabis containing equivalent concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) induces less state anxiety than THC-dominant cannabis. *Psychopharmacology*. 2022; 239(11):3731-41. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-022-06248-9>
20. Nguyen LC, Yang D, Nicolaescu V, Best TJ, Gula H, Saxena D, *et al.* Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. *Science Advances*. 2022; 8(8):eabi6110. Disponível em: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abi6110>
21. Santos S, Barata P, Charmier A, Lehmann I, Rodrigues S, Melosini MM, *et al.* Cannabidiol and terpene formulation reducing SARS-CoV-2 infectivity tackling a therapeutic strategy. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13(841459):1-12. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.841459/full>

22. Alali S, Riazi G, Ashrafi-Kooshk MR, Meknatkhah S, Ahmadian S, Ardakani MH, *et al.* Cannabidiol Inhibits Tau Aggregation in Vitro. *Cells*. 2021; 10(3521):1-19. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10123521>
23. Blaskovich MAT, Kavanagh AM, Elliot AG, Zhang B, Ramu S, Amado M, *et al.* The antimicrobial potential of cannabidiol. *Communications biology*. 2021; 4(1):1-18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01530-y>
24. Landucci E, Mazzantini C, Lana D, Davolio PL, Giovannini MG, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of cannabidiol but not Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in rat hippocampal slices exposed to oxygen-glucose deprivation: Studies with Cannabis extracts and selected cannabinoids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(18):1-16. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22189773>
25. Morissette F, Mongeau-Pérusse V, Rizkallah E, Thébault P, Lepage S, Brissette S, *et al.* Exploring cannabidiol effects on inflammatory markers in individuals with cocaine use disorder: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021; 46(12):2101-11. Disponible em: <https://www.nature.com/articles/s41386-021-01098-z>
26. Spinella TC, Stewart SH, Naugler J, Yakovenko I, Barrett SP. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. *Psychopharmacology*. 2021; 238:1965-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05823-w>
27. Vrechi TAM, Leão AHFF, Morais IBM, Abílio VC, Zuardi AW, Hallak JEC, *et al.* Cannabidiol induces autophagy via ERK1/2 activation in neural cells. *Scientific reports*. 2021; 11(1):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84879-2>
28. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton N, Haber P, *et al.* Oral THC: CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Annals of Oncology*. 2020; 31(11):1553-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.020>
29. Linher-Melville K, Zhu YF, Sidhu J, Parzei N, Shahid A, Seesankar G, *et al.* Evaluation of the preclinical analgesic efficacy of naturally derived, orally administered oil forms of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD),

and their 1: 1 combination. PLoS One. 2020; 15(6):1-25. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234176>

30. Martinenghi LD, Jønsson R, Lund T, Jenssen H. Isolation, purification, and antimicrobial characterization of cannabidiolic acid and cannabidiol from *Cannabis sativa* L. *Biomolecules*. 2020; 10(6):1-15. DOI:

<https://doi.org/10.3390/biom10060900>

31. Iannotti FA, Pagano E, Moriello AS, Alvino GF, Sorrentino NC, D'Orsi L, *et al.* Effects of non-euphoric plant cannabinoids on muscle quality and performance of dystrophic mdx mice. *British Journal of Pharmacology*. 2019; 176(10):1568-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14460>

32. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, *et al.* Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2018; 41(1):9-14. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0015>

Conflicto de intereses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses

Contribuições dos autores

Pesquisa e levantamento bibliográfico: João Luiz Miralha Costa

Análise dos artigos: João Luiz Miralha Costa, Cyanne Anastácia Seabra Quaresma e Marcelly Christine de Souza Diniz

Metodologia: Marcelly Christine de Souza Diniz e Christian Neri Lameira

Resultados e Discussão: João Luiz Miralha Costa e Cyanne Anastácia Seabra Quaresma

Administração do projeto: Christian Neri Lameira

Supervisão: Christian Neri Lameira