

**AÇÃO DO THC E CBD EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS:  
UMA REVISÃO DE BIBLIOGRAFIA**

**Gélio Augusto Silva Castro<sup>1</sup>, Kelly Rodrigues de Oliveira<sup>2</sup>, Hermínio Oliveira Medeiros<sup>3</sup>**

- 1) Discente da Faculdade do Futuro, gelioaugusto98@gmail.com
- 2) Discente da Faculdade do Futuro, kellyrodrigues816@gmail.com
- 3) Doutor, Docente da Faculdade do Futuro, herminiofar@gmail.com

**CONTATOS**

Hermínio Oliveira Medeiros, Praça Manoel Dias da Fonseca, 68, Centro, Santo Antônio do Grama, MG, herminiofar@gmail.com

## **AÇÃO DO THC E CBD EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO DE BIBLIOGRAFIA**

### **Resumo**

**Objetivo:** elucidar o potencial terapêutico de THC e CBD no tratamento de doenças neurodegenerativas, mostrando seu comportamento farmacológico. **Método:** revisão bibliográfica. Foram selecionados artigos com tema relacionado ao funcionamento normal do neurônio, mecanismos causadores de morte neural, fisiopatologia de doenças neurodegenerativas e função farmacológica e eficácia do THC e CBD no tratamento das mesmas. **Resultados e Discussão:** Ao analisar pesquisas que usaram THC e CBD no tratamento de doenças neurodegenerativas em pacientes com dificuldade de adaptação ou resposta aos tratamentos tradicionais, obteve-se o resultado de que CBD e THC mostraram ser drogas eficazes e seguras com doses controladas. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que THC e CBD são drogas que podem ser usadas em sinergia e que se mostraram altamente eficazes e com baixos efeitos colaterais no tratamento de doenças neurodegenerativas em pacientes com baixa resposta aos tratamentos tradicionais

**Descritores:** Canabinóides; THC; CBD.

## 1 INTRODUÇÃO

Existe uma longa história de utilização não oficial da planta cannabis sativa na clínica de diversas doenças, por volta de 2.700 a.C houve o primeiro registro histórico do uso medicinal da planta no livro chinês Pen Tsao, considerado a primeira farmacopeia da história. Já no final do século 19, médicos no Reino Unido e nos Estados Unidos relataram que o extrato de Cannabis reduziram a frequência de crises epiléticas. Segundo pesquisas, esses efeitos terapêuticos são provenientes de uma série de compostos naturais identificados como fitocanabinóides., dentre eles estão o THC e CBD, os quais foram mais estudados até hoje (AMIN et al, 2019).

Atualmente, o CBD e THC vem sendo alvo de diversos estudos para elucidar seu potencial terapêutico no tratamento de diversas doenças com potencial de inflamação e por consequência degradação neural, como Alzheimer, epilepsia, parkinson, entre outras. Diante destes estudos, essas moléculas fitocanabidioicas tem tido um ótimo desempenho na terapêutica destas doenças, fazendo com que as indústrias investissem em medicamentos a base de THC e CBD para tratar tais doenças quando persistentes ou diante da dificuldade do paciente na adaptação ao tratamento (LI et al, 2020).

Portanto, demonstrar os resultados destas pesquisas e o porquê da ação do THC e CBD em doenças neurodegenerativas se mostra eficaz é algo relevante. Visto que ainda a dúvidas e preconceito sobre efeitos potencialmente negativos. O intuito deste trabalho, partir de uma revisão bibliográfica, que tem como objetivo analisar as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias e neuroprotetoras do THC e CBD e como ativos para tratar de doenças neurodegenerativas. Ademais, o presente estudo analisará também, o mecanismo de ação dos fitocabidiodes que possa explicar sua atividade neuroprotetora e o papel do farmacêutico relacionada a temática.

## 2 MÉTODOS

O Objetivo do presente estudo foi explicar a farmacodinâmica dos fitocanabinoides THC e CBD no tratamento de doenças neuro inflamatórias, para isso, foi utilizado o tipo de pesquisa explicativa, que por sua vez busca identificar as causas dos fenômenos, de que forma eles acontecem e também registrá-los ou analisá-los (METTZER; 2019). Esta modalidade de pesquisa pode ser utilizada em trabalhos como diferentes tipos de abordagens como qualitativa e quantitativa.

Para a progressão da pesquisa, foi escolhida a abordagem qualitativa que consiste em analisar aspectos subjetivos de uma certa temática sem a necessidade de envolver quantificações. No intuito de adquirir embasamento teórico para contextualização do estudo. Para coleta de dados específicos referente a temática central do presente estudo foi utilizada a revisão bibliográfica, que é a busca por informação através de literaturas e diversos escritos de instituições de cunho científico já publicados referente a um determinado conceito. Os passos utilizados para seleção de documentos e materiais para a pesquisa foram os seguintes:

- plataformas de pesquisa acadêmico: Portal regional da BVS e BDTD, PubMed.e Google Acadêmicos ;
- descritor principal: Ação do THC e CBD no tratamento de doenças neurodegenerativas.
- corte temporal: publicações entre os anos de 2010 a 2022.

Os materiais foram selecionados conforme a compatibilidade deles com o tema estudado. Foram eliminados aqueles que não correspondiam com a temática ou se encontravam incompletos ou contraditórios, levando em consideração a abrangência e a questão norteadora

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 FISIOPATOLOGIA GERAL DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

As doenças neurodegenerativas são condições debilitantes, ainda sem cura, que afetam pessoas de todas as idades e além disso, encontram desafios no tratamento dos sintomas. A fisiopatologia da doença é marcada por morte neuronal, seja ela por apoptose ou necrose, essa degradação tecidual acontece a partir de fatores comuns como, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, herança genética, interferência ambiental e dinâmica anormal de proteínas. Provocando assim os sintomas recorrentes nas doenças em quadro progressivo de morte neuronal, nelas há declínio da função cognitiva, afetando a memória, comportamento, a linguagem e o pensamento dos doentes (ETIENNE et al, 2021).

O processo de morte celular é resultado de uma série de situações conjuntas que geralmente são acionados como resposta imonologica para defesa do organismo, mas que quando excessivamente estimulados podem causar perda da homeostase neuronal. Referente ao mecanismo de defesa tem-se a neuroinflamação que inicialmente protege o cérebro removendo ou inibindo diversos patógenos. Essa resposta inflamatória pode ter efeitos benéficos ao promover o reparo tecidual e remover detritos celulares. Entretanto, respostas inflamatórias sustentadas são prejudiciais e inibem a regeneração celular. A inflamação pode persistir devido a fatores endógenos como mutação genica, infecção ou interferência na plasticidade neural (CALAFATE et al, 2021).

A Disfunção mitocondrial, é importantemente destacada na literatura referente ao mecanismo das doenças neurodegenerativas, pois pode trazer uma serie de prejuízos ao SNC, visto que são organelas reguladores da sobrevivência e morte celular. As mitocôndrias são responsáveis pelo fornecimento de ATP, e em caso de depleção da mesma acontece também queda na concentração de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  e inibição de ATPase ativada. Por conseguinte, a liberação de glutamato não sináptico aumenta e, assim, a excitotoxicidade neuronal e um influxo excessivo de  $\text{Ca}^+$ , alterando a permeabilidade da membrana mitocondrial, podendo causar lise por excesso de gradiente intramembranoso. Ademias é importante que a produção de ROS (metabolitos oxidativos) estão diretamente ligados a ineficiência mitocondrial, que em excesso é um agravante para tais doenças, pois instiga a morte neuronal (CHI H et al, 2018).

Do mesmo modo que os fatores citados anteriormente são normais em um neurônio saudável, com os metabolitos oxidativos (ROS) não é diferente. As mitocôndrias possuem vários transportadores e para carrear-los e tem a função antioxidante em uma célula nervosa

normal. Entretanto, diante do desequilíbrio de função, esses transportadores perdem a capacidade antioxidante, promovendo estresse oxidativo. Estes metabolitos são produzidos a partir de moléculas oxigênio (O<sub>2</sub>) nas mitocôndrias ou NADPH oxidase como subproduto da cadeia respiratória.

Dentre os principais metabolitos responsáveis pelo estresse oxidativo, agravante da doença, está o superóxido que pode ser transformado em peróxido de hidrogênio via superóxido dismutase. O peróxido de hidrogênio também leva à formação de radicais hidroxila e ânions hidroxila, chamados radicais livres que geralmente são ativadores do processo neuroinflamatório (MERELLI et al, 2021).

Ademais, a inibição neuronal é importante para manter o equilíbrio sináptico para o funcionamento neuronal saudável no cérebro. No cérebro adulto, os neurônios GABAérgicos são os principais neurônios inibitórios que são críticos para manter o equilíbrio sináptico. Qualquer brecha na plasticidade sináptica inibitória pode desencadear acidentes na comunicação neuronal, levando a doenças neurodegenerativas progressivas Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla, epilepsias refratárias, entre outras (CALAFATE et al, 2021).

### **3.2 FARMACOLOGIA GERAL DO THC E CBD E ATUAÇÃO DELES EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

O termo canabinóides foi atribuído a estruturas terpenofenólicas altamente lipofílicas, com 21 átomos de carbono, THC e CBD são moléculas com estas características presentes na planta *Cannabis sativa*. Atualmente, essas moléculas têm ganhado espaço na clínica, sendo alvo de pesquisas relacionada a eficácia em diversas patologias, no intuito de elucidar o potencial terapêutico, que vem levantando incógnitas ao longo da história. Entre a capacidade terapêutica discutidas do CBD e THC incluem uma capacidade de atuar como, agentes antiinflamatórios, anticonvulsivos e como agentes neuroprotetores ( CARNEIRO et al, 2019).

Basicamente, THC e CBD quando entram na corrente sanguínea e são transportados para os tecidos, eles ativam diversos receptores, entretanto, na literatura tem-se mais estudos referente a ativação de receptores endocannabidiodes como CB1 e CB2, e através deles, são capazes de desencadear seus efeitos terapêuticos, pois os mesmos exercem uma variedade de efeitos fisiológicos. Os receptores, CB1 sua maioria de encontra no sistema nervoso central, como hipocampo, neurônios pré-sinápticos, já os receptores CB2 estão presentes em maioria no sistema nervoso periférico e também no sistema imunológico. Cada um deles apresentam

funções variadas, mas neste trabalho o foco, as propriedades neuroprotetoras. (AMIN et al, 2019).

O CB1 é um receptor acoplado a proteína G, que causa a inibição da Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPC) e, conseqüentemente, interrompe o influxo de cálcio no neurônio. A boa parte deles estão presentes nos neurônios pré-sinápticos, reorganizando plasticidade neural, pela interferência na modulação de neurotransmissores, como liberação de glutamato e GABA, regulando a excitabilidade celular. Além disso, ativação de CB1 também leva a um aprimoramento da retificação interna de condutância dos canais de potássio (K<sup>+</sup>), efeito este que também auxilia na regulação da excitabilidade. (CARVALHO, et al, 2020; SANTOS, et al, 2019).

Referente aos receptores CB2, assim como os CB1, eles inibem Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPC), quando estimulados por drogas agonistas, como por exemplo canabinóides. Estão expressos significativamente nos tecidos imunes periféricos, como baço, linfonodos e medula óssea, bem como nas células B, macrófagos e micróglia, onde a ativação pode levar a respostas imunossupressoras. Isso sugere que as estratégias terapêuticas visando modular a CB2, pode ser promissora para o tratamento de várias condições inflamatórias (CARVALHO et al, 2020).

O CBD e o THC podem ser caracterizados como antagonistas altamente competitivos, sempre buscando um superar o outro. THC que de acordo com as pesquisas feitas até os dias atuais é a molécula responsável pelos efeitos psicoativos e neuroprotetores. Contudo, ao ser conjugado com CBD os efeitos psicoativos são reduzidos e os efeitos neuroprotetores impulsionados. Este efeito é resultado da ativação dos receptores CB1 que estão presentes em uma alta expressão em regiões como no hipocampo, cerebelo e em neurônios pré-sinápticos, atuando como mensageiros retrógrados que medeiam a inibição de feedback modulando a plasticidade sináptica. Logo, entende-se portanto o motivo que esta molécula vem sendo grandemente estudada para fins de tratamento de doenças neurológicas degenerativas (VOLPE et al, 2016).

O CBD é o principal componente não psicotrópico da Cannabis sativa. Foi isolado na década de 1940 e teve sua estrutura química exata elucidada em 1964. Pelo fato de não apresentar potencial psicoativo, é um dos constituintes bioativos com o maior potencial de uso clínico. Atualmente surgiram pesquisas que dizem que o CBD parece não ter suas propriedades terapêuticas atribuídas à ativação dos receptores clássicos do sistema endocanabinóide (CB1 e CB2), e tem alguns de seus efeitos farmacológicos a priori, não relacionados a natureza farmacodinâmica e ativação de vias de sinalização específicas, mas

relacionadas com as suas propriedades químicas, como a presença de dois grupos hidroxila (OH), que lhe conferem alta lipossolubilidade, permitindo que o CBD tenha uma ação antioxidante relevante, o que auxilia no tratamento de diversas doenças inflamatórias (RAMOS RIBEIRO et al, 2021).

### **3.3 PLASTICIDADE SINÁPTICA E HOMEOSTASE NEURAL**

A plasticidade sináptica é um fenômeno neuronal, postulado no final da década de 1940, pelo psicólogo Canadense Donald Hebb, ele acreditava que os neurônios apresentavam uma atividade conjunta, após décadas a teoria foi comprovada por Bliss e colaboradores, analisando neurônios de coelhos. A partir disso, o termo plasticidade sináptica vem sendo explicada como respostas adaptativas do sistema nervoso, frente aos estímulos percebidos do meio, refinando e tornando as sinapses, alvo de ação de neurotransmissores, intensificando a atividade elétrica dos mesmos, realizando importantes funções na adaptação humana, aprendizado e memória (BONI et al, 2016).

Logo, um funcionamento neuronal saudável depende da plasticidade sináptica para uma propagação de impulso nervoso eficiente. No entanto, a plasticidade neural pode sofrer alterações de acordo com a atividade sináptica (força sináptica, propriedades pré-sinápticas) se traduzem em modificações na liberação de neurotransmissores que podem estar relacionadas a alterações patológicas como na doença de Alzheimer e esclerose múltipla por exemplo liberação desordenada de glutamato (neurotransmissor excitatório) (HOWLETT et al, 2017).

Para melhor entendimento referente ao funcionamento neuronal é interessante evidenciar a forma que o neurônio faz para propagar informação. As células nervosas quando captam um estímulo do meio interno ou externo, acontece um deslocamento iônico entre meio extracelular e intracelular promovendo o potencial de ação. Todas as células do nosso corpo em especial o neurônio têm um potencial de repouso, o que corresponde a uma diferença bioelétrica entre o lado interno e o lado externo da membrana celular. O lado interno mais negativo que o meio externo, o que é explicado por três fatores principais: a presença de canais de vazamento de potássio na membrana, o que leva à “perda” de carga elétrica positiva ( $K^+$ ); a atividade da bomba de sódio e potássio, que movimenta duas moléculas de potássio ( $K^+$ ) para dentro da célula e três de sódio ( $Na^+$ ) para fora a cada adenosina trifosfato (ATP) gasta, ou seja, mais íons positivos para o lado externo da membrana celular; e a presença de proteínas aniônicas intracelulares ( BONI et al, 2016).



Ao ser estimulada, a mesma sai da inercia com a excitação da abertura dos canais iônicos, indicando um surgimento de impulso elétrico, por conseguinte permitindo a despolarização neuronal, com a entrada de íons de cloro (Cl<sup>-</sup>) para o meio intracelular e a saída de (Na<sup>+</sup>) sódio e (K<sup>+</sup>) potássio para o meio extracelular. O potencial de ação acontece na zona de disparo axonal, local onde ficam armazenadas vesículas que guardam neurotransmissores. O potencial de ação conduzido para o terminal pré-sináptico estimulam a exocitose dessas vesículas na sinapse, logo os neurotransmissores podem efetuar sua função na fenda sináptica, auxiliando na plasticidade neural ou em casos patológicos, desencadear uma série mecanismos que pode levar apoptose ou necrose celular ( ETIENNE et al, 2021).

Referente aos mecanismos que podem causar degradação celular em diversas patologias neurodegenerativas, a disfunção mitocondrial vem sendo abordada com intensidade na literatura. As mitocôndrias possuem funções de suma importância, visto que elas fornecem energia (ATP) para que aconteça os mecanismos fundamentais para o impulso nervoso discutido acima. Para que elas exerçam corretamente sua função, é necessário que o transporte dentro da membrana também esteja normal, pois, elas precisam estar ancoradas na fenda sináptica, para isso elas contam com a ajuda do íon (Ca<sup>2+</sup>) cálcio, eles são os carreadores, que são baseados nos receptores de membrana (MÉNDEZ et al, 2021).

### **3.4 CBD E THC NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON**

A doença de Parkinson é a doença motora, comum em idosos, os sintomas incluem tremor em repouso, rigidez muscular, bradicinesia e acinesia, marcha parkinsoniana e redução na expressão facial, dentre os sintomas não motores estão a depressão, alterações cognitivas, alterações da qualidade da voz e distúrbios autonômicos. Isso acontece devido a fisiopatologia da doença, que envolve morte progressiva de neurônios dopaminérgicos presentes na substancia negra (mesencéfalo) e a formação de corpos de Lewy. É importante destacar que, a morte neuronal dopaminérgica, presente na doença é geralmente induzida pela disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, homeostase proteica perturbada e baixa nos níveis de neurotransmissores. Referente aos tratamentos atuais são manejadas estratégias que visam proporcionar alívio sintomático e retardar a progressão da doença, no entanto, nenhum avanço farmacológico foi feito para proteger os neurônios dopaminérgicos e os componentes do circuito motor associado (RAZA et al, 2019).

Atualmente, com a quebra de paradigmas, o THC e CBD são fitonabidioides que vem sendo estudados e ganhando espaço na terapêutica de doenças neurodegenerativas, como o

Mal de Parkinson, justamente por apresentar um perfil neuroprotetor. Estudos apontam que os fitocanbidioides podem ser consideravelmente efetivos em comparação com os medicamentos de uso comum no tratamento da doença. A universidade de São Paulo fez a seguinte pesquisa com seis pacientes com Doença de Parkinson, aplicaram doses diárias crescentes de CBD (150-400 mg/dia) durante quatro semanas juntamente com o tratamento habitual, o resultado foi a diminuição dos sintomas globais e sem efeitos adversos. Em pacientes com a doença e distúrbio comportamental do sono, receberam CBD (75 ou 300 mg/dia) durante seis semanas e apresentaram melhora significativa dos sintomas, relatando melhora na qualidade de vida, especificamente em relação às atividades diárias e ao estigma associado à doença (DOS SANTOS et al, 2019).

A Doença de Parkinson assim como outros modelos de doenças neurodegenerativas, causado por um desequilíbrio na homeostase neuronal que leva a sua morte. Como mostrado no estudo acima o CBD apresentar bons resultados no tratamento da doença devido sua interação com os receptores CB1 e CB2 que se mostram presentes em grande número nas áreas mais lesadas pela doença. A ativação destes receptores causa o efeito de neuroproteção, pois eles podem modular as transmissões neuroquímicas, ou seja, controlar a liberação de GABA causados pela redução dos níveis de dopamina, o fator precursor da doença. No que diz respeito ao THC, apesar de também apresentar características antiapoptóticas, não foi encontrado na literatura, estudos significativos quanto seu potencial terapêutico na Doença de Parkinson. (SILVA et al, 2021; DOS SANTOS et al, 2019).

### **3.5 EPILEPSIA E CANABINOIDES**

A epilepsia é uma doença que acomete cerca de 50 milhões de pessoas em todo mundo (OMS; 2017), os sintomas se apresentam com maior frequência nos primeiros anos de vida e após os 60 anos de idade. A fisiopatologia da doença consiste em um desequilíbrio no impulso nervoso entre neurônios devido a um desconforme entre níveis de glutamato (excitatório) e GABA (inibitório), isto acontece comumente na maioria dos casos e diversos tipos de crises epiléticas. As consequências deste desequilíbrio são, estresse oxidativo, comprometimento das trocas iônicas, inflamação do neurônio e logo morte do mesmo. Logo, o THC e o CBD pode ajudar prevenindo ou eliminando estes estigmas presentes na patologia, além de promover melhora significativas em casos epiléticos de difícil tratamento (KEGLER, 2015).

No norte do estado de Nova York, no The Center for Discovery (TCFD) foi realizado um estudo para tratamento de pacientes epiléticos que não estavam respondendo de maneira eficiente ao tratamento convencional. Na pesquisa, eles separaram 29 pessoas com idade entre 12 a 46 anos, usaram uma dose média por sujeito na fase máxima de 5,9 mg/kg de THC e 117,2 mg/kg de CBD. O resultado obtido foi satisfatório, do total de pacientes observados, a parcela maior tiveram redução maior que 50% nas crises convulsivas, boa parte, ficaram livres das convulsões, entretanto, uma parte, mesmo que pequena dos pacientes relataram aumento das crises ao usar esta dose. Logo, observa-se a necessidade mais investimento no fármaco, pois ele se mostra efetivo (DEVINSKYET, 2014).

O potencial terapêutico dos fitocanabidioides, referente a epilepsia, geralmente são acometidos a ativação do receptor CB1, como já visto, ele é capaz de regular a atividade de neurotransmissores e canais de Ca<sup>2</sup>, promovendo uma comunicação entre neurônios saudável e efetiva. Há também, pesquisas, provando a capacidade do CBD em interagir com outros receptores que ajudam a controlar o fluxo de polarização do neurônio, melhorando o potencial de ação e por consequência atuando como neuroprotetor (TE GASTON et al, 2017).

### **3.6 AÇÃO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

A Esclerose Múltipla (EM) afeta em torno de 2,5 milhões de pessoas no mundo todo. A EM é uma doença neurodegenerativa, crônica, inflamatória e desmielinizante e que afeta principalmente pessoas com idades entre 20 a 40 anos. Sobre a fisiopatologia da doença, ela pode ser adquirida por infecção viral ou de origem genética com o perfil autoimune. Na hipótese viral, o vírus infecta um hospedeiro predisposto geneticamente e desencadeia uma série de mecanismos, como processo inflamatório, causando a perda da bainha de mielina, já no modelo autoimune, a desmielinização ocorre através da ativação de linfócitos, reativos à bainha de mielina. Os sintomas são: depressão, tontura ou vertigem, fadiga, sensibilidade ao calor, sinais de Lhermitte (sensação elétrica para baixo da coluna ao flexionar o pescoço), dormência, formigamento, dor, disfunção da bexiga, deficiência visual, fraqueza, tremor, diminuição da percepção da dor, diminuição da força dos membros, espasticidade, sinal de Babinski, perda do equilíbrio e da coordenação motora (RABELO, 2019).

Os pacientes diagnosticados com Esclerose múltipla, sofrem com grande prejuízo na qualidade de vida, visto que a doença ainda encontra desafios no que diz respeito ao tratamento atual, que é complexo e não alivia todos os sintomas da doença. Além disso, os tratamentos convencionais proporcionam efeitos benéficos, entretanto, apenas para alguns

pacientes e com frequências os efeitos adversos superam os benefícios, sendo necessário utilizar outros protocolos terapêuticos. Em decorrência disso, ensaios clínicos para analisar outro medicamento que cumprisse com o objetivo de tratar a doença e se efetivo adicioná-lo no protocolo de tratamento. Um dos medicamentos estudados e utilizados em alguns países é o, SAVANT um spray bucal que contém em sua formulação uma mistura de THC e CBD aprovado para o tratamento de sintomas como a espasticidade, tratamento anti-inflamatório (CARNEIRO et al, 2019).

Um estudo realizado pelo departamento de Neurologia, Thomayer's Hospital, Praha, República Tcheca, foi conduzido de acordo com as recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinque (Seul 2008) e em conformidade com a Diretriz Consolidada da ICH para Boas Clínicas. Este estudo tinha como objetivo analisar a eficácia do medicamento derivado de cannabidioides, o Savant®. O estudo foi um estudo, duplo-cego, controlado por placebo, de duas fases tentativas, com 15 pacientes escritos, que atendiam critérios como ser maior que 18 anos com diagnóstico de esclerose múltipla, com sintomas de espasticidade grave ou moderada. Na primeira fase o período experimental foi de quatro semanas e o spray THC:CBD foi utilizado como tratamento complementar com dose máxima de 12 spray/dia, onde 80% dos pacientes tiveram queda do sintoma em 20%, logo foram eleitos para a segunda parte da pesquisa. Na segunda fase os pacientes foram randomizados de maneira duplo-cega para tratamento com THC: CBD spray ou placebo por 12 semanas, os pacientes que receberam o fármaco alcançaram 30% de melhora (MARKOVÁ et al, 2019).

Esses efeitos terapêuticos acontecem devido a uma grande expressão de receptores CB2 no sistema imune e como já se sabe os cannabidioides possuem grande afinidade com os mesmos. Aparentemente, os canabinóides podem ter a capacidade de inibir linfócitos no sangue periférico, provavelmente através de receptores CB2 resultando em uma redução da apresentação de antígenos e diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias. Já a ativação dos receptores canabinóides CB1, pelo uso do Cannabis, no caso da esclerose múltipla, inibe o influxo de cálcio e a liberação de glutamato, reduzindo a excitabilidade neuronal pela abertura de canais de potássio, modulando do tônus muscular, dor e movimentos involuntários (HOWLETT et al, 2017).

### **3.7 PAPEL DO FARMACEUTICO DIANTE DO USO CLINICO DO THC E CBD**

Com a comprovação da eficácia do THC e CBD no tratamento de diversas patologias, fez-se necessário a atuação do farmacêutico para garantia de que o paciente acesse de forma

segura o medicamentos a base de cannabis. Diante disso, o conselho federal de farmácia (CFF) publicou a resolução nº 680, de fevereiro de 2020 regulam a atuação do farmacêutico, como atuar no manejo de possíveis reações adversas e na prevenção de erros de medicação, garantindo uma dispensação correta e instruções de armazenamento coerentes. Ademais, para a garantia plena dos usuários do medicamento no Brasil, a ANVISA , coloca como atividade exclusiva do profissional de farmácia a dispensação dos mesmos, para que não haja erro de informações aos pacientes (CFF, 2020).

## **5 CONCLUSÃO**

Conclui-se, portanto, ao revisar a bibliografia referente a fisiopatologia das doenças neurodegenerativas e ação terapêutica do THC e CBD nas mesmas, pode-se perceber que os fitocanabinoides exercem um potencial terapêutico de significância. Visto que nas pesquisas demonstradas acima, foram analisados o comportamento destes fármacos diante de casos de difíceis tratamentos, onde os selecionados apresentavam queixas com relação a efeitos adversos ou não respondiam bem ao tratamento tradicional. Nelas foi comprovado que o THC e CBD funcionam de maneira eficaz e sem muitos efeitos colaterais no tratamento e controle dos sintomas das enfermidades.

Os resultados foram obtidos pela capacidade neuroprotetora destes fitocanabinoides que ativam receptores relevantes no controle homeostático neural, impedindo reações promotoras de apoptose ou necrose nervosa. Por consequência, impedindo a progressão da doença e também aliviando os sintomas. Ademais, no que diz respeito ao papel do farmacêutico, provou-se ser necessário para a garantia do uso, armazenamento e dispensação de formas corretas, otimizando o tratamento das doenças neurodegenerativas.

## REFERÊNCIAS

AMIN, MR, & ALI, DW (2019). Farmacologia da Cannabis Medicinal. *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*, 151–165. doi:10.1007/978-3-030-21737-2\_8

BONI, Marina; WELTER, Maria Preis. Neurociência cognitiva e plasticidade neural: um caminho e ser descoberto. **Revista Saberes e Sabores Educacionais**, v. 3, p. 139-49, 2016.

CALAFATE, Sara Cesariny. A importância do equilíbrio entre flexibilidade e estabilidade neuronal na formação de memórias. **Revista Multidisciplinar**, v. 3, n. 2, p. 5-11, 2021.

CARNEIRO, Diogo Reis; MORGADINHO, Ana Sofia. Cannabis Medicinal na Neurologia Clínica: Uma Nuvem de Incertezas. **outubro**, 2019.

CARVALHO, Virgínia M. et al. Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de Cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, v. 43, p. 90-97, 2020.

CHI H, Chang HY, Sang TK. Neuronal Cell Death Mechanisms in Major Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 9;19(10):3082. doi: 10.3390/ijms19103082. PMID: 30304824; PMCID: PMC6213751.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, Resolução nº 680, de 20 de fevereiro de 2020, Brasília, 20 de fevereiro de 2020

DEVINSKY O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, Robson PJ, Rohrback BG, Thiele E, Whalley B, Friedman D. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):791-802. doi: 10.1111/epi.12631. Epub 2014 May 22. PMID: 24854329; PMCID: PMC4707667

ETIENNE, Rachelle; VIEGAS, Flávia; VIEGAS JR, Claudio. Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 1, 2021.

GASTON TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 May;70(Pt B):313-318. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.016. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28087250.

HOWLETT, Allyn C.; ABOOD, Mary E. Farmacologia dos receptores CB1 e CB2. **Advances in Pharmacology** , v. 80, p. 169-206, 2017.

KEGLER ALINE; Neuroinflamação e via apoptótica na epilepsia; UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA; RIO GRANDE DO SUL; RS; 2015

LI H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L, Wang Y, Liang C. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.* 2020 Apr 15;192:112163. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112163. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32109623.

MARKOVÀ J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, Vila C. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line Antispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci.* 2019 Feb;129(2):119-128. doi: 10.1080/00207454.2018.1481066. Epub 2018 Sep 13. PMID: 29792372.

MÉNDEZ-LÓPEZ I, Sancho-Bielsa FJ, Engel T, García AG, Padín JF. Progressive Mitochondrial SOD1G93A Accumulation Causes Severe Structural, Metabolic and Functional Aberrations through OPA1 Down-Regulation in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 30;22(15):8194. doi: 10.3390/ijms22158194. PMID: 34360957; PMCID: PMC8347639.

MERELLI A, Repetto M, Lazarowski A, Auzmendi J. Hypoxia, Oxidative Stress, and Inflammation: Three Faces of Neurodegenerative Diseases. *J Alzheimers Dis.* 2021;82(s1):S109-S126. doi: 10.3233/JAD-201074. PMID: 33325385

RAZA C, Anjum R, Shakeel NUA. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci.* 2019 Jun 1;226:77-90. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.057. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30980848.

SANTOS, Arnóbio Barros; SCHERF, Jackelyne Roberta; DE CARVALHO MENDES, Rafael. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Acta Brasiliensis**, v. 3, n. 1, p. 30-34, 2019.

SILVA, MT.; SOUZA, EL.; FONSECA, MM de P. da .; MIRANDA, WSP.; VENTURA RODRIGUES, R. . Eficácia do canabidiol na melhora da qualidade de vida do paciente com Parkinson: revisão integrativa. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento* , [S. l.] , v. 10, n. 13, pág. e09101320768, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i13.20768. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20768>. Acesso em: 21 set. 2022.

VOLPE K, Wightman RS. Delta-What? Deciphering the World of Cannabinoids. *R I Med J* (2013). 2022 Sep 1;105(7):37-41. PMID: 36041020.Devinsky O, Marmanillo A, Hamlin T,