

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia
Especialização em Farmacologia

NATHÁLIA DE OLIVEIRA VIANA PEREIRA

**SISTEMA ENDOCANABINOIDE COMO POSSÍVEL ALVO FARMACOLÓGICO PARA
AS DOENÇAS DE ALZHEIMER E PARKINSON**

Belo Horizonte

2020

Nathália de Oliveira Viana Pereira

**SISTEMA ENDOCANABINOIDE COMO POSSÍVEL ALVO FARMACOLÓGICO PARA
AS DOENÇAS DE ALZHEIMER E PARKINSON**

Monografia de Conclusão de Curso, como requisito parcial para obter o título de Especialista em Farmacologia apresentado ao Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

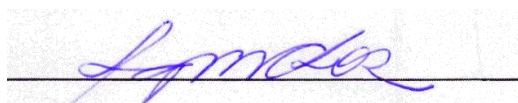
Orientador: Fabrício de Araújo Moreira

Belo Horizonte
2020

**O SISTEMA ENDOCANABINOIDE COMO POSSÍVEL
ALVO FARMACOLÓGICO PARA O TRATAMENTO
DAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E PARKINSON**

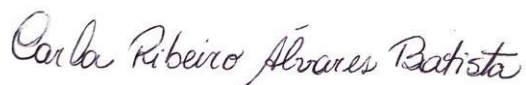
Nathália de Oliveira Viana Pereira

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia **17 de julho de 2020**,
pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

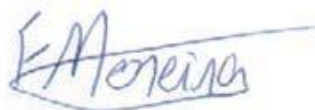


PROF^A. MARINA GOMES MIRANDA E CASTOR ROMERO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



DRA. CARLA RIBEIRO ÁLVARES BATISTA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF. FABRÍCIO DE ARAUJO MOREIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia

Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 15 de outubro de 2020

AGRADECIMENTOS

“Do Senhor é a terra e a sua plenitude, o mundo e aqueles que nele habitam.”

Especialista em Farmacologia, graças a Deus. Minha profissão é Tua, Pai. Gratidão aos meus pais pela vida e por serem para mim o maior amor desta Terra. Todo meu amor aos meus irmãos Ricardo, Gustavo, Rafael, Cat, Camila, Lucas, Karina e Pedro Henrique, vocês são o fundamento de amor em meu ser. Cat e Rafa, agora vocês sabem o tamanho do meu amor. Até já, meus irmãos.

Renata, você é especial, obrigada por ser meu anjo e ter fé em mim. Eu te amo demais, minha irmã. César Augusto, obrigada por trilhar o caminho e nele deixar marcas, que eu seja como você. Amo você profundamente, meu irmão. Jonathan Henrique, Marcus Vinicius, Maria Carolina, Ravel Malta, vocês são o amor de Deus em meus dias, meus bons amigos, obrigada por acreditarem em mim.

Todo meu carinho a minha orientadora da guarda, Júlia, agradeço pela imensa boa vontade e determinação em me fazer melhor, admiro e adoro você e serei eternamente grata. Obrigada.

Sou grata à UFMG e aos profissionais que a constituem, por serem parte do melhor time científico brasileiro, do qual eu sempre quis ser parte.

Aos professores Antônio Carlos e Stefany Bruno, como posso agradecer a oportunidade de fazer parte deste universo? Obrigada por abrirem meus olhos científicos.

Professor Fabrício, agradeço a possibilidade de ser orientada por um mestre.

“Que homem dentre vós, tendo cem ovelhas, e perdendo uma delas, não deixa no deserto as noventa e nove, e vai após a perdida até que venha a achá-la?”

Jesus, meu amado, agradeço, ousado Amor, é impressionante Teu desejo de realizar os sonhos do meu coração! Obrigada por Tua boa, perfeita e agradável vontade. Jesus, você é meu amor.

RESUMO

Atualmente, 50 milhões de pessoas no mundo são acometidas por doenças neurodegenerativas. A OMS estima que até 2050 esse número chegará aos 152 milhões de pessoas. Doenças como Alzheimer e Parkinson afetam a capacidade cognitiva e desregulam processos generalizados através de mecanismos como a neurotoxicidade e a neuroinflamação. Tendo em vista que a farmacoterapia para tais doenças é predominantemente sintomatológica, esta revisão tem como objetivo descrever possíveis intervenções farmacológicas no sistema endocanabinoide e o provável potencial terapêutico do canabidiol em doenças neurodegenerativas. O sistema endocanabinoide exerce efeito neuromodulador em funções de neurotransmissão, ativação glial, estresse oxidativo, entre outros. O amplo espectro de ação dos canabinoides permite visar diferentes aspectos das doenças neurodegenerativas, que são multifatoriais. As propriedades polifarmacêuticas inerentes dos canabinoides oferecem vantagens distintas sobre o atual modelo farmacêutico de alvo único e tendem a revolucionar os tratamentos neurológicos. Foi demonstrado que o canabidiol inverte os *déficits* cognitivos e exerce propriedades neuroprotetoras, anti-oxidativas e anti-inflamatórias *in vitro* e *in vivo*. Derivados canabinoides tendem a serem vistos como novos potenciais terapêuticos para o tratamento de doenças como Alzheimer e Parkinson.

Palavras-chave: Canabidiol. Endocanabinoides. Alzheimer. Parkinson. Terapêutica.

ABSTRACT

50 million people worldwide currently have neurodegenerative diseases. The WHO estimates that 152 million people will be affected by them in 2050. Diseases like Alzheimer's and Parkinson's affect cognitive ability and disrupt generalized processes through mechanisms such as neurotoxicity and neuroinflammation. Whereas the pharmacotherapy for such diseases is predominantly symptomatic, this review aims to describe possible pharmacological interventions in the endocannabinoid system and the probable therapeutic potential of cannabidiol in neurodegenerative diseases. The endocannabinoid system has a neuromodulatory effect on neurotransmission functions, glial activation, oxidative stress, among others. The wide spectrum of the cannabinoids action makes it possible to target different aspects of neurodegenerative diseases, which are multifactorial. The inherent polypharmaceutical properties of cannabinoids offer distinct advantages over the current single-target pharmaceutical model and tend to revolutionize neurological treatments. Cannabidiol has been shown to reverse cognitive deficits and exert neuroprotective, anti-oxidative and anti-inflammatory properties *in vitro* and *in vivo*. Cannabinoid derivatives tend to be seen as new therapeutic potentials for treating diseases such as Alzheimer's and Parkinson's.

Keywords: Cannabidiol. Endocannabinoids. Alzheimer. Parkinson. Therapeutics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Representação esquemática do sistema canabinoide	16
Figura 2:	Mecanismos de ação do sistema canabinoide	18
Figura 3:	Possíveis alvos moleculares do CBD e mecanismos associados aos seus efeitos neuroprotetores.	22

LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

AA	Ácido araquidônico
A β	Peptídeo beta-amiloide
AC	Adenililciclase 9
ACh	Acetilcolina
AEA	Araquidonoil etanolamida; N-araquidoniletanolamida; anandamida
AMPC	3',5'-adenosina-monofosfato-cíclico
CBD	Canabidiol
COMT	Catecol-O-metiltransferase
DA	Doença de Alzheimer
DP	Doença de Parkinson idiopática
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GDP	Guanosina difosfato
GPCRs	Proteínas G
GTP	Guanosina trifosfato
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
MAO	Monoamina oxidase
NMDA	Metil-D-aspartato
PPARs	Peroxissomas
PKA	Holoenzima
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Cu, Zn-superóxido dismutase
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
2-AG	2-araquidonoil glicerol
3-NP	3-nitropropiónico
5-HT	Serotonina
5-HT _{1A}	5-hidroxitriptamina 1 A
Δ 9-THC	Δ 9-tetra-hidrocanabinol

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	12
3 METODOLOGIA.....	13
4 DESENVOLVIMENTO.....	14
4.1 Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson: Patogênese e intervenções terapêuticas.....	14
4.2 Sistema Endocanabinoide	15
4.3 Mecanismos de ação do sistema canabinoide	17
4.4 Sistema Canabinoide, Neuroproteção e Plasticidade	18
4.5 Canabidiol e as Doenças de Alzheimer e Parkinson	20
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO.....	27
7 REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida global, doenças com prevalência na população idosa são um dos principais desafios da saúde pública mundial, já que acarretam problemas médicos e sociais significativos. Devido à alta incidência de Doenças como Parkinson e Alzheimer, o conhecimento da fisiopatologia dessas doenças e novas intervenções terapêuticas são anseio da comunidade médica e de milhares de pacientes. O processo de perda neuronal não está completamente esclarecido para essas doenças e o tratamento disponível não impede sua progressão, apenas oferece benefícios limitados e melhora física. Além disso, estão relacionados a vários efeitos adversos e à perda de eficácia a longo prazo (MÜLLER *et al.*, 2019).

Pesquisas sobre atitudes relacionadas às demências revelaram uma falta surpreendente de conhecimento sobre as doenças neurodegenerativas em todo o mundo, visto que dois terços das pessoas pensam que as patologias fazem parte do envelhecimento normal e não que são uma desordem neurodegenerativa. Pesquisas mostram que as demências crescem acentuadamente com a idade, e, para as mulheres, existe uma prevalência elevada. A média de ocorrência dessas doenças no Brasil é mais alta que a mundial. Projeções para a população brasileira apontam crescimento na taxa de prevalência de demências na população com 65 anos ou mais, de 7,6% para 7,9%, entre 2010 e 2020, ou seja, 55.000 novos casos por ano (CHAIMOWICZ, 2011).

Nesse sentido, é que se propõe o estudo dos canabinoides. Canabinoides naturais são derivados da planta *Cannabis sativa*, sendo os principais compostos ativos o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol e o canabidiol. Essas substâncias já são utilizadas na farmacoterapia de diversas doenças, como a esclerose múltipla e o câncer, e os seus efeitos incluem redução de efeitos adversos do tratamento quimioterápico e alívio sintomático dessas doenças (WALKER; HUANG, 2002). As propriedades do canabidiol, como agente neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante, são amplamente estudadas por diversos pesquisadores e têm amparado a ciência com resultados que demonstram um amplo espectro de ação da substância em diversos sistemas, além de seu efeito protetor em doenças neurodegenerativas, tais como o Alzheimer, o Parkinson, Huntington e outras. Além disto, Esposito (2007) demonstrou que o canabidiol preveniu a neurotoxicidade e a hiperfosforilação da proteína tau, e promoveu neurogênese no hipocampo de camundongos. Tais achados favorecem seu uso terapêutico na Doença de Alzheimer (JARVINEN *et al.*, 2002).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária liberou o uso medicinal do canabidiol em 2015, após a análise de diversos estudos clínicos que demonstraram resultados benéficos na terapêutica de doenças como glaucoma e no manejo de efeitos adversos de quimioterapia, entre outros. A maioria dos casos de doenças neurodegenerativas possui uma etiologia complexa, com uma variedade de fatores que contribuem para a progressão dos processos neurodegenerativos; portanto, estratégias de tratamento promissoras devem atingir simultaneamente vários substratos, a fim de interromper e/ou retardar as patologias (KALACHE *et al.*, 1987).

O sistema endocanabinoide, por outro lado, é um sistema de sinalização celular amplamente distribuído em tecidos biológicos. O comprometimento deste sistema é associado a diversas condições patológicas, como distúrbios neurológicos e comportamentais, metabólicos e de infertilidade.

Nesse contexto, o canabidiol, que interage com o sistema endocanabinoide, além de possuir mecanismo independente de receptor de canabinoides, pode ser um bom candidato como um protótipo para o desenvolvimento de drogas antioxidantes para os principais distúrbios neurodegenerativos, como a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer. Esta revisão resume as múltiplas vias moleculares subjacentes aos efeitos positivos do canabidiol que podem ter um impacto considerável na progressão dos principais distúrbios neurodegenerativos (IUVONE *et al.*, 2009).

2 OBJETIVO

O objetivo desta revisão é apresentar o mecanismo de ação do sistema canabinoide e seu possível futuro como alvo farmacológico no tratamento de distúrbios neurodegenerativos como a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson.

Como objetivos específicos, buscou-se: 1) Compreender o papel do sistema endocanabinoide nas doenças neurodegenerativas; e 2) Discutir os mecanismos de ação do composto ativo canabidiol como protótipo no tratamento de doenças neurodegenerativas.

3 METODOLOGIA

Para elaborar esta revisão, foram consultados estudos indexados na base de dados da ferramenta de pesquisa Pubmed. Foram selecionados os seguintes filtros como critérios no mecanismo de busca: ensaio clínico; texto gratuito; últimos 5 anos; e humanos. Além dos filtros, os descritores utilizados para a seleção dos estudos de interesse foram: “*Cannabidiol*”; “*Endocannabinoids*”; “*Alzheimer*”; “*Parkinson*” e “*Therapeutics*”.

Dos arquivos enquadrados em todas as condições supracitadas, foram considerados 65 estudos para a elaboração desta monografia, dentre eles, artigos originais e de revisão, teses e livros.

4 DESENVOLVIMENTO

Patologias neurodegenerativas são caracterizadas por perda irreversível e progressiva de neurônios em específicas regiões do cérebro. Doenças como Alzheimer e Parkinson são modelos dessas patologias.

4.1 Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson: Patogênese e intervenções terapêuticas

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo, incurável e crônico com maior incidência na humanidade (OMS, 2012). Por ano, cerca de cinco milhões de novos casos de DA são identificados e, para pacientes acima de sessenta e cinco anos, esse número dobra a cada cinco anos. Com o aumento da idade, a incidência de DA aumenta exponencialmente. Em 2050, acredita-se que uma entre oitenta e cinco pessoas no mundo será afetada por essa patologia (PARIHAR e HEMNANI, 2004).

Na DA, a morte de neurônios ocorre no lobo temporal medial, córtex e hipocampo. São sinais e sintomas iniciais: esquecimento de situações corriqueiras; repetição de rotinas e de perguntas; colocação de objetos em lugares inapropriados e falha ou perda da memória anterógrada (BRUNTON *et al.*, 2012).

Segundo Roberson e Mucke (2006), histórico familiar, fatores ambientais e envelhecimento são fatores de risco para DA, que é multifatorial e sem causa definida. É consenso entre pesquisadores que o acúmulo extracelular de peptídeo beta-amiloide ($A\beta$) é a anomalia inicial para a sua patogênese, o que desencadeia alteração da proteína tau, causando os emaranhados neurofibrilares – associações da proteína tau com os microtúbulos.

O distúrbio neuroquímico mais marcante na DA é a deficiência de acetilcolina (ACh), causada pela degeneração e pela atrofia dos neurônios colinérgicos. Entretanto, o débito nessa doença é bem mais complexo e afeta inúmeros neurotransmissores, como a serotonina (5-HT) e o glutamato, com destruição não somente de neurônios colinérgicos, mas também de estruturas estimuladas por eles. A farmacoterapia atual apenas atenua sinais e sintomas, mas ainda não existe tratamento para interferir na evolução da DA (BRUNTON *et al.*, 2012).

O tratamento é multidisciplinar e tem por objetivo estabilizar as funções cognitivas e comportamentais, com um mínimo de efeitos adversos. Inibidores de colinesterase, como donepezila, galantamina e rivastigmina, são amplamente utilizados para tratamento sintomático dos distúrbios cognitivos brandos e moderados. Já a memantina, antagonista do receptor de glutamato N-Metil-D-aspartato (NMDA), é utilizada de acordo com o avanço da doença.

Segundo Dubois *et al.* (2016), os sinais comportamentais, que vão de agitação a delírios e paranoia, são tratados com antidepressivos serotoninérgicos e até com antipsicóticos, quando há risco de morte.

Por outro lado, a Doença de Parkinson (DP) idiopática, descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817, é a forma mais comum de parkinsonismo e se trata de uma síndrome crônica e neurodegenerativa, a segunda mais prevalente na população. Suas principais manifestações motoras são: bradicinesia, rigidez muscular, tremor em repouso e desequilíbrio postural. Entre os sintomas não-motores, estão a depressão, alterações cognitivas, alterações da voz, entre outros (CABREIRA e MASSANO, 2019).

A baixa dopaminérgica é a característica fisiopatológica mais marcante na DP, com perda de mais de 80% de dopamina da substância negra, que é a responsável pela interação dopaminérgica ao estriado. Com isso, regiões que necessitam de dopamina, como os gânglios da base, se atrofiam. Essas observações são a base do tratamento, que visa reposição de dopamina para evitar perda de função, e a compreensão de como a baixa desse neurotransmissor causa as manifestações clínicas na DP (BRUNTON *et al.*, 2012).

A farmacoterapia é clinicamente útil, trata sinais, sintomas e melhora a qualidade de vida do paciente. A levodopa é a precursora da dopamina e estimula a síntese do neurotransmissor na substância negra. Atualmente, não há nenhuma droga ou abordagem cirúrgica que impeça a progressão da doença, mas se sabe que o tratamento, aliado à fisioterapia, ameniza e pode até mesmo retardar o desenvolvimento da patologia. Outros fármacos utilizados são os agonistas da dopamina, inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e inibidores da monoamina oxidase (MAO) (DUTHIE e KATZ, 2002).

De acordo com Dickson *et al.* (2010), complicações motoras e sintomas não-motores são responsáveis pela grande proporção de incapacidades e, por isso, são alvos terapêuticos tão estudados. A pesquisa científica está focada na identificação de biomarcadores, permitindo diagnóstico correto e oportuno, e na criação de terapias mais eficazes, atendendo assim às atuais necessidades clínicas. O processo de perda neuronal ainda não está esclarecido, porém há um consenso entre pesquisadores de que o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial apresentam um papel importante na patogenia da DP.

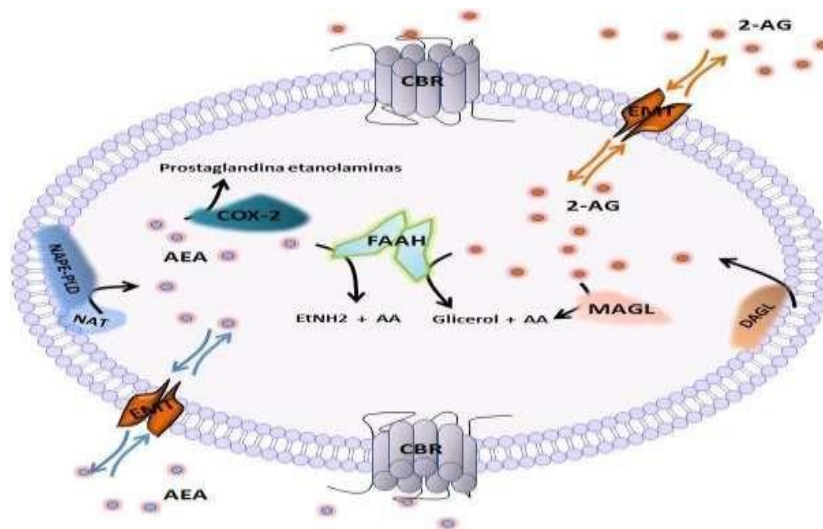
4.2 Sistema Endocanabinoide

Identificado no início dos anos 90, o sistema endocanabinoide, um complexo sistema neuromodulador com receptores no sistema nervoso central (SNC) e na periferia, foi

descoberto devido a diversos estudos sobre o fitocanabinoide Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC), principal psicoativo da planta *Cannabis sativa* (MECCARIELLO *et al.*, 2020).

O sistema endocanabinoide se constitui de receptores canabinoides, canabinoides endógenos (endocanabinoides) e as enzimas responsáveis pela síntese e pela degradação dos endocanabinoides. Os receptores CB₁ são expressos principalmente por neurônios, e sua ativação está, sobretudo, implicada nos efeitos psicotrópicos e motores dos canabinoides. Os receptores CB₂ são expressos pelas células da micróglia e acredita-se que participem na regulação das reações neuroimunes. Os canabinoides exógenos, como o Δ^9 -THC, produzem efeitos biológicos por meio de suas interações com os receptores canabinoides. O 2-araquidonoil glicerol (2-AG) e a araquidonoil etanolamida (AEA) são os endocanabinoides mais bem estudados (SILVA, 2013). A **Figura 1** ilustra a representação esquemática do sistema endocanabinoide.

Figura 1: Representação esquemática do sistema canabinoide.



Fonte: FONSECA *et al.* (2013).

Segundo Crippa *et al.* (2005), como o sistema é amplamente distribuído em tecidos biológicos, os receptores canabinoides influenciam o comportamento de diferentes neurotransmissores, tais como o ácido gama-aminobutírico (GABA), o glutamato, a noradrenalina, a 5-HT e a dopamina. Com isso, estes estão envolvidos em diversas atividades fisiológicas, como analgesia; funções motoras; termogênese; ciclo sono/vigília, aprendizado e memória; plasticidade sináptica; regulação emocional; formação de radicais livres; ingestão de alimentos; resposta inflamatória; metabolismo de lipídios e glicose; função cardíaca; e gametogênese e reprodução.

A alta expressão de CB₁ e CB₂ no cérebro demonstra que esse sistema desempenha um papel fundamental nos processos neurofisiológicos. O comprometimento de sua atividade tem sido associado a várias condições patológicas, desde distúrbios comportamentais, neurológicos e metabólicos até infertilidade e câncer, enfatizando a relevância de sua modulação farmacológica para preservar o estado de saúde e obter avanços no tratamento de doenças incuráveis, uma vez que várias propriedades relatadas dos canabinoides podem ser usadas para inibir os processos neuroinflamatórios e também desempenhar funções antioxidantes e neuroprotetoras, o que os torna possíveis alvos terapêuticos para distúrbios neurodegenerativos como a DA e a DP (LU; MACKIE, 2016).

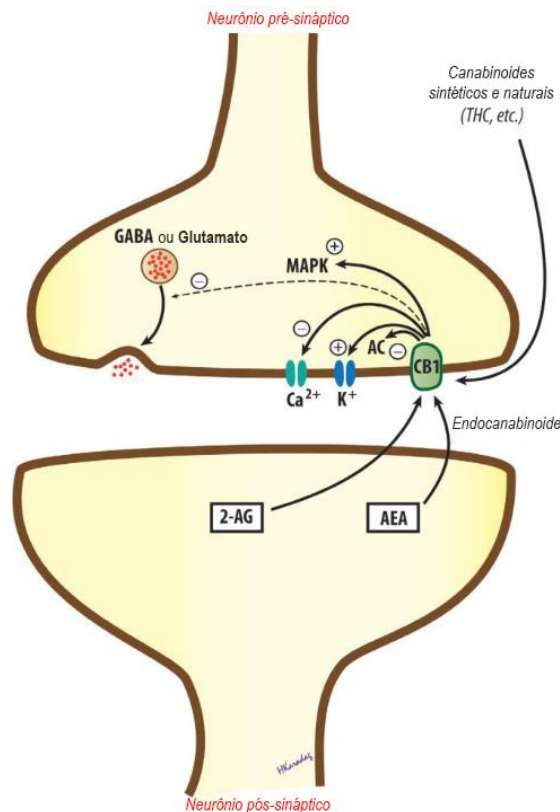
4.3 Mecanismos de ação do sistema canabinoide

Em 1986, foi demonstrado por Howlett (2002) que o fitocanabinoide Δ^9 -THC inibia a enzima adenililciclase 9 (AC) pela mediação de um receptor canabinoide. Os canabinoides endógenos são liberados por neurônios pós-sinápticos e medeiam as sinapses para neurônios pré-sinápticos, o que faz deles mensageiros atípicos de uma forma retrógrada. Os receptores canabinoides fazem parte da classe de receptores acoplados às proteínas G (GPCRs). As proteínas G são uma família de proteínas de membrana, unidas a sistemas efetores que se ligam à guanosina trifosfato (GTP) e à guanosina difosfato (GDP) (FREUND *et al.*, 2003).

Quando receptor e ligante interagem, ocorre a ativação das proteínas, primeiras componentes no processo de transdução de sinais. Os ligantes, tais como a AEA ou o Δ^9 -THC, inibem a AC ao ativar os receptores, diminuindo a produção de 3',5'-adenosina-monofosfato-cíclico (AMPc) e originando a abertura dos canais de potássio (K⁺) e o bloqueio dos canais de cálcio (Ca²⁺). Isso diminui a transmissão de sinais e a liberação de neurotransmissores como o GABA e o glutamato. Em seguida, os canabinoides endógenos são levados para o interior das células para degradação (JOY *et al.*, 1999).

No terminal pré-sináptico, a AEA e o 2-AG ativam os receptores CB₁ acoplados à proteína G, modulando a permeabilidade da membrana neuronal aos íons Ca²⁺ e K⁺ e a atividade da AC (**Figura 2**).

Figura 2 – Mecanismos de ação do sistema canabinoide.



Fonte: LU e MACKIE, 2016 (adaptado).

Dessa forma, a liberação e/ou a ação dos neurotransmissores e as sinapses excitatória e inibitória são modificadas. Liberados pela despolarização dos neurônios, ambos os compostos, pelo fato de serem lipofílicos, podem se comportar como outros derivados do ácido araquidônico (AA), alterando os sinais autócrinos e parácrinos. No hipocampo, a inibição da AC e, posteriormente, da holoenzima (PKA), dependente de AMPc, pode levar à modulação da plasticidade sináptica.

4.4 Sistema Canabinoide, Neuroproteção e Plasticidade

De acordo com Howlett (2002), o sistema canabinoide tem demonstrado papel neuroprotetor em diversos modelos de neurotoxicidade, como hipóxia, ações antioxidantes agudas, excitotoxicidade, modelos de estresses oxidativos e traumáticos, tanto *in vitro* como *in vivo*. Em alguns estudos, o efeito neuroprotetor parece relacionado à inibição da excitabilidade celular e a uma redução na liberação de glutamato e outros neurotransmissores (PANIKASHVILI *et al.*, 2001).

Panikashvili *et al.* (2006) descreveram um possível envolvimento do canabinoide endógeno 2-AG na neuroproteção em estudos com camundongos, uma vez que, após lesão,

houve aumento das concentrações do mesmo em regiões do encéfalo. Por outro lado, mostraram um aumento dos níveis de AEA, e não do 2-AG, em lesões no encéfalo de ratos.

Os receptores CB₁ demonstram desempenhar um papel importante no processo de neuroproteção, e esta capacidade foi atribuída aos mecanismos dependentes dos receptores CB₁ e da PKA (PANIKASHVILI *et al.*, 2006). Outros estudos apontam que os canabinoides agem na redução ou no bloqueio da liberação do cálcio intracelular em condições neurotóxicas, e essa neuroproteção é baseada na diminuição da PKA dependente de AMPc, através dos receptores CB₁ (FRANKLIN e STELLA, 2003).

Atenção crescente está sendo dada ao segundo receptor canabinoide, CB₂. A princípio, estudos revelaram que esse receptor era expresso exclusivamente em tecidos periféricos. Estudos adicionais confirmaram um papel fundamental do CB₂ nas funções de macrófagos/micróglia. Atualmente, sabe-se que as propriedades anti-inflamatórias dos agonistas de canabinoides também envolvem receptores CB₂ (FERNÁNDEZ *et al.*, 2006).

Foi demonstrado que o sistema endocanabinoide exerce controle sobre a atividade microglial e que os canabinoides atuam na micróglia e em neurônios, inibindo a liberação de moléculas pró-inflamatórias, incluindo, interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e óxido nítrico. Além disso, ocorre o aumento da liberação de citocinas anti-inflamatórias e também de um antagonista do receptor de IL-1. Este achado é suportado pelos resultados obtidos por Cabral e Marciano-Cabral (2005), observando o padrão de expressão de ambos os receptores durante a diferenciação das micróglia, usando um modelo *in vitro* de ativação em várias etapas.

Essas descobertas colocam o sistema endocanabinoide como alvo atraente para modulação neuroprotetora, uma vez que o aumento de sua sinalização está associado a um fenótipo protetor e anti-inflamatório na micróglia (MOLINA-HOLGADO *et al.*, 2003).

Segundo Hashimoto *et al.* (2007), além da neuroproteção, os canabinoides e seus receptores específicos têm sido estudados como mediadores dos processos de neuroplasticidade em diversas estruturas do SNC, a exemplo do estriado dorsal, do núcleo *accumbens*, da amígdala, do hipocampo, do cerebelo, entre outros.

Alguns mecanismos pelos quais o sistema canabinoide participa desses eventos plásticos foram descritos e, de modo geral, envolvem a plasticidade em curto e em longo prazo. Contudo, a caracterização de todos esses eventos ainda não é clara (FREUND *et al.*, 2003).

Grande parte dos estudos que relacionam neuroplasticidade ao sistema canabinoide

endógeno ressaltam o fato destes neuromediadores serem retrógrados, com a localização pré-sináptica dos receptores CB₁ mediando a liberação de outros neurotransmissores (ALVARES *et al.*, 2006).

São diversos os estudos sobre o sistema canabinoide e sua ação na plasticidade fisiológica, como, por exemplo, em processos de aprendizado e memória. De modo geral, se discute que a ativação dos receptores CB₁ elicit a potenciação em longo prazo no hipocampo por inibir a liberação de GABA, o que facilita a consolidação da memória aversiva (CHAVES, 2008).

Foi descrita a participação dos receptores CB₁ na geração de sinais importantes para a manutenção das sinapses no hipocampo de camundongos. Em suma, os canabinoides ativam vias correlacionadas à sobrevivência das células e inibem os sinais que poderiam comprometer a integridade sináptica, através de sistemas endógenos compensatórios (KARANNIAN *et al.*, 2005).

4.5 Canabidiol e as Doenças de Alzheimer e Parkinson

O CBD é um dos principais constituintes não psicoativos da planta *Cannabis sativa*, representa até 40% do extrato e é o segundo fitocanabinoide mais abundante no vegetal. Terapeuticamente, o CBD já está disponível isoladamente ou em formulação com Δ 9-THC (PERTWEE, 2008).

Este canabinoide possui bom perfil de segurança e é bem tolerado quando administrado em animais e pacientes, mesmo em altas doses. Bergamaschi *et al.* (2011) demonstraram que o CBD não alterou parâmetros cardiovasculares, temperatura corporal, funções psicomotoras e psicológicas, além de não induzir catalepsia com o Δ 9-THC.

O CBD não tem como alvo direto os receptores CB, e essa característica pode justificar seu melhor perfil de segurança em comparação ao Δ 9-THC. A farmacodinâmica do CBD não está totalmente esclarecida, diferentes evidências mostram que ele parece atuar em diferentes vias. A esse respeito, Thomas *et al.* (2005) demonstraram por estudos *in vitro* que o fitocanabinoide é capaz de atuar como agonista inverso dos receptores CB.

As propriedades neuroprotetoras do CBD demonstram dar-se devido à ativação dos receptores 5-hidroxitriptamina 1 A (5-HT_{1A}), localizados nas membranas pré e pós-sinápticas em diversas regiões do cérebro. Galaj *et al.* (2020), em um estudo recente, descobriram que o efeito do CBD foi bloqueado pelo WAY-100135, um antagonista seletivo do receptor 5-HT_{1A}.

Sobre a hipótese das ações anti-inflamatórias do canabinoide, as mesmas podem ocorrer devido à capacidade de atuar como agonista inverso do receptor CB₂. Além dos receptores CB, o CBD também foi perfilado para outros substratos farmacológicos. A esse respeito, ele também mostrou afinidade com os receptores ativados pela proliferação de peroxissomas (PPARs), que são uma família de fatores de transcrição induzíveis (PERTWEE, 2006).

O CBD parece favorecer a atividade transcricional do PPAR γ , que desempenha um papel primário na regulação da formação de adipócitos, na sensibilidade à insulina e na ativação da resposta inflamatória. Ele ativa os receptores PPAR γ , levando a uma menor expressão de genes pró-inflamatórios (O'SULLIVAN, 2016).

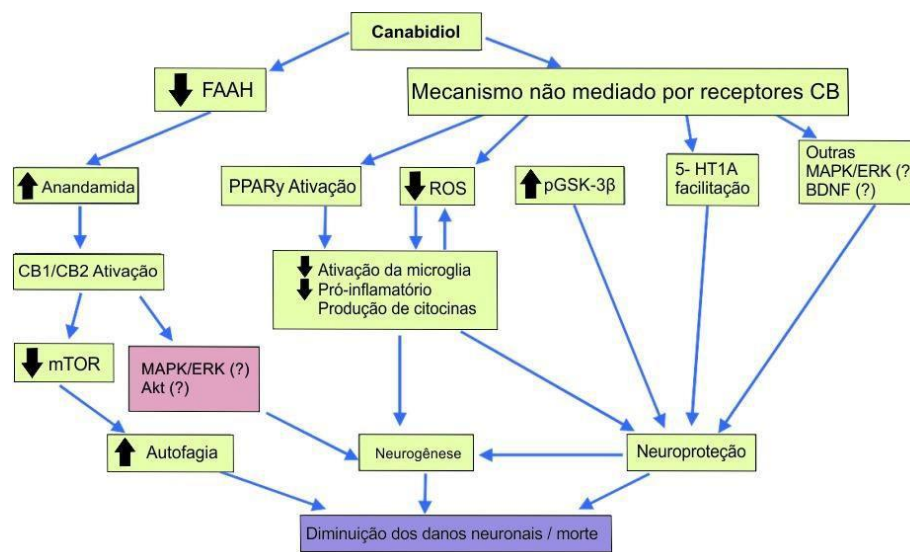
Além disso, o CBD exerce efeitos antioxidantes mais potentes do que outros antioxidantes, como ascorbato ou α -tocoferol, o que foi comprovado em estudo *in vitro* nos quais neurônios corticais foram tratados com concentrações tóxicas de glutamato (HAMPSON *et al.*, 1998).

Por fim, foi demonstrado, ainda, que o CBD tem efeito direto nas mitocôndrias. Em particular, a sobrecarga de ferro acarreta várias alterações mitocondriais, como deleções aumentadas de DNA mitocondrial e também sua redução da modulação epigenética, além da redução dos níveis de ferritina mitocondrial e da atividade de desidrogenase succinada, que podem alterar completamente a viabilidade celular e levar ao processo neurodegenerativo. Todas essas alterações mitocondriais induzidas por ferro foram completamente revertidas pelo CBD, o que promove a sobrevivência das células neurais (DA SILVA *et al.*, 2018).

Curiosamente, ele atenuou significativamente a cardiotoxicidade e a disfunção cardíaca induzidas por doxorubicina, uma droga quimioterapêutica de amplo espectro que induz uma cardiotoxicidade dependente da dose através da desregulação de várias vias de sinalização metabólica, incluindo disfunção mitocondrial, melhorando a atividade do complexo mitocondrial e a biogênese mitocondrial (HAO *et al.*, 2015).

Uma vez que o CBD tem como alvo vários substratos, pode ser um bom candidato como medicamento multimodal para os principais distúrbios neurodegenerativos, como a DP e a DA. A **Figura 3** retrata possível mecanismo de ação do CBD nessas doenças.

Figura 3: Possíveis alvos moleculares do CBD e mecanismos associados aos seus efeitos neuroprotetores.



Fonte: DEVINSKY *et al.* (2014).

Foi demonstrado, em modelo animal, que o CBD exerce um efeito neuroprotetor na DP como composto antioxidante, agindo através de um mecanismo independente do receptor CB. De fato, em camundongos lesionados com 6-hidroxidopamina, o CBD foi capaz de reduzir significativamente a depleção de dopamina e atenuar o estresse oxidativo, aumentando a expressão de Cu, Zn-superóxido dismutase (SOD), que é um importante mecanismo de defesa da célula contra o estresse oxidativo (FERNÁNDEZ-RUIZ *et al.*, 2013).

Esta última evidência indica que CBs com propriedades antioxidantes independentes do receptor CB atenuam a neurodegeneração de fibras dopaminérgicas nigrostriatais que ocorrem na DP. Esta tese é reforçada pela observação de que o CBD reduz a morte celular neuronal no estriado, que ocorre após a administração do ácido 3-nitropropiónico (3-NP), um inibidor do complexo mitocondrial II (GARCÍA-ARENCIBIA *et al.*, 2007).

Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que o CBD exerce um papel neuroprotetor nos neurônios Gabaérgicos que se projetam do estriado para a substância negra e, confirmam, ainda, que seu mecanismo é independente do receptor CB (SAGREDO *et al.*, 2007).

Na DA, as propriedades anti-inflamatórias do CBD foram avaliadas por estudos *in vitro* e *in vivo* em um modelo animal de neuroinflamação induzida por A β (ESPOSITO *et al.*, 2011). Em particular, os autores demonstraram que o CBD reduz a hiperfosforilação da proteína tau através da inibição das vias familiares do membro de integração da família

MMTV do tipo *Wingless*, e atenua significativamente todos os marcadores da neuroinflamação induzida por A β , incluindo a proteína ácida fibrilar glial, a expressão protéica induzível de óxido nítrico sintase e a produção de nitrito e IL-1 (ESPOSITO *et al.*, 2007).

O pré-tratamento com CBD ocasiona uma redução da produção de peroxidação lipídica, dos níveis de caspase-3 e da fragmentação de DNA em células PC12, estimuladas por A β , um modelo *in vitro* de DA (GALLELLI *et al.*, 2018).

O CBD neutraliza tanto a ativação microglial induzida por A β quanto a produção do TNF- α , e melhora as alterações de memória observadas em uma tarefa de memória espacial (MARTÍN-MORENO *et al.*, 2011). Além disso, o A β pode se acumular gradualmente nas mitocôndrias; a este respeito, o CBD é capaz de neutralizar essas alterações (VALLÉE *et al.*, 2017).

Sabe-se que a hiperfosforilação da tau, principalmente nos resíduos serina ou treonina, desempenha um papel crucial na patogênese da DA. Nesse sentido, foi demonstrado que o CBD reduz a expressão de genes que codificam as cinases (GSK-3 β , CMK e MAPK), responsáveis pela fosforilação exacerbada da tau, o que leva a uma redução de sua hiperfosforilação. Por fim, o CBD desregula os genes das β - e γ -secretase, levando a uma redução da produção de A β (LIBRO *et al.*, 2016).

5 DISCUSSÃO

A demanda por tratamento de doenças como DA e DP e a descoberta de medicamentos específicos, com baixos efeitos colaterais, são consideradas prioridade para a pesquisa médica e farmacêutica. Por consequência do amplo espectro de ação do sistema canabinoide e pelo fato de estar relacionado a diversos mecanismos de regulação e controle da homeostase sistêmica, tanto a nível central, quanto periférico, é primordial o investimento em pesquisa acerca de seu funcionamento (BONFÁ *et al.*, 2008).

De acordo com Honório *et al.* (2006), evidências científicas descrevem o potencial terapêutico do CBD pela boa tolerabilidade e segurança, por ausência de efeitos psicoativos e cognitivos, por ensaios clínicos com resultados positivos e, ainda, por seu amplo espectro de ações fisiológicas. O CBD é o canabinoide isoladamente mais próximo de ter seus achados iniciais transacionados para a clínica prática (BRUCKI *et al.*, 2015).

Além disso, a estimulação do CB₂ inibe a ativação microglial e aumenta a sobrevivência dos neurônios estriatais, favorecendo a coordenação motora em modelos de excitotoxicidade. A exposição a citocinas anti-inflamatórias aumenta a produção de endocanabinoides e a expressão de CB₂ na micróglia. Descobertas como estas fazem do sistema endocanabinoide atraente alvo farmacológico visando à atividade microglial (MECHA *et al.*, 2015).

Demonstrou-se que receptores CB₂ modulam a migração de células imunes e a liberação de citocinas. O CB₂ coordena a migração e a infiltração microglial nas áreas do cérebro com neuroinflamação e degeneração. Além disso, os receptores CB₂ também estão presentes em níveis detectáveis e funcionais em um subconjunto de neurônios expressos após lesões (ATWOOD e MACKIE, 2010).

Segundo Fernandes, Moro e Martínez-Orgado (2015), a estimulação de certos componentes canabinoides produz efeitos benéficos em modelos experimentais de doenças neurodegenerativas. Esses achados demonstram o papel do sistema endocanabinoide no envelhecimento normal e patológico com base em sua modulação. Maior atenção tem sido dada ao uso de agonistas canabinoides, em específico do CB₂, por ser desprovido de efeitos psicoativos.

Propriedades terapêuticas potenciais de compostos direcionados aos receptores CB₂ em modelos neurodegenerativos variados, celulares e animais, vêm sendo estudadas há décadas, focados no benefício derivado das conhecidas propriedades anti-inflamatórias desses agonistas. Entretanto, alguns estudos também revelaram a capacidade do

CB₂ de modular os níveis de A β e da proteína tau, entre outras alterações moleculares (WATT e KARL, 2017).

A micróglia desempenha um papel importante na neuroinflamação. Receptores CB₂, expressos principalmente nesta região, inibem a neurotoxicidade, reduzindo a produção de moléculas pró-inflamatórias e modulando a migração de macrófagos em diversas condições patológicas. Tudo isso pode se resultar de agonistas do CB₂ reduzindo a ativação microglial e diminuindo a concentração intracelular de cálcio, como demonstrado em culturas microgliais (CABRAL e GRIFFIN-THOMAS, 2009).

Além disso, estudos *in vivo* demonstraram que agonistas específicos de CB₂ reduzem a produção de óxido nítrico e de radicais livres induzida pela exposição ao A β e, também, mostram que a ativação dos receptores CB₂ reduz os danos ao estresse oxidativo e promove respostas anti-oxidativas (CAO *et al.*, 2014).

Benefícios adicionais da ativação de receptores CB₂ na DA podem derivar da capacidade desses receptores de mediar a captação de glicose no cérebro, o que pode neutralizar o conhecido *déficit* no metabolismo da glicose desta patologia. Ainda mais importante, o CB₁ seletivo e os agonistas de CB₁ mistos previnem défices de memória *in vitro* e também melhoram o desempenho cognitivo (KOPPEL *et al.*, 2014). Contudo, não há informações sobre a eficácia ou toxicidade de compostos direcionados especificamente aos receptores CB₂ em seres humanos (PERTWEE, 2005).

Alguns compostos à base de canabinoides foram recentemente propostos como terapias promissoras na DP. O bloqueio de receptores CB₁, presente em abundância nos gânglios da base, parece ser eficaz na redução da inibição motora típica da DP. Entretanto, a eficácia deste bloqueio foi restrita ao uso em doses baixas e mediante danos extensos à substância negra (MARTÍNEZ-ORGADO *et al.*, 2007).

De acordo com Chagas e colaboradores (2014), alguns canabinoides atuam como protetores dos neurônios da substância negra, agindo contra a apoptose causada por diferentes estímulos citotóxicos em inúmeros modelos experimentais da DP, incluindo o Δ 9-THC e CBD. Esses compostos agem através de mecanismos antioxidantes que demonstram ser independentes dos receptores CB₁/CB₂. Observa-se também que camundongos deficientes no receptor CB₁ apresentam maior vulnerabilidade a lesões de 6-hidroxidopamina, um composto orgânico sintético neurotóxico (SUERO-GARCIA *et al.*, 2015).

Os dados acima fornecem boas evidências de que um canabinoide com propriedades antioxidantes e capacidade de ativar os receptores CB₂, mas, por sua vez, bloquear os receptores CB₁, pode vir aliviar os sintomas parkinsonianos e retardar a neurodegeneração. O

fitocanabinoide $\Delta 9$ -tetra-hidrocanabivarina tem perfil farmacológico que demonstra ser particularmente apropriado para a DP (GARCÍA *et al.*, 2011).

Existem contra-indicações bem definidas quanto ao uso de canabinoides em pacientes jovens, por ser fator de risco para transtornos psicossociais e ideias suicidas, e, em longo prazo, por comprometer a função cognitiva. Estudos observacionais desenvolvidos em países como Suécia, Nova Zelândia, Holanda e Alemanha, apresentaram relação entre o uso de canabinoide e a ocorrência de distúrbios psiquiátricos em pacientes com histórico anterior ou presença de psicose familiar (VOLKOW *et al.*, 2014).

Outros estudos relataram que a modulação do sistema canabinoide pode induzir efeitos colaterais, como inibição do metabolismo hepático, alterações da viabilidade celular *in vitro*, diminuição da capacidade de fertilização e atividades diminuídas da glicoproteína-p e de outros transportadores, o que pode levar à liberação de catecolaminas, que promovem vasoconstrição e taquicardia (SCHROT e HUBBARD, 2016).

A utilização de canabinoides também não é recomendada para gestantes, devido aos riscos de malformação do feto; aos pacientes com desordens de humor, que apresentam quadros de ansiedade; aos tabagistas e etilistas crônicos ou indivíduos com história de abuso de fármacos psicotrópicos (GROTENHERMEN e MULLER-VAHL, 2012).

É crescente o número de pesquisadores redirecionando estudos em busca de novas substâncias capazes de antagonizar os receptores canabinoides ou de atuar nas enzimas de síntese ou degradação. Resultados indicam que os canabinoides que possuem propriedades antioxidantes independentes do receptor CB_1/CB_2 fornecem neuroproteção aos neurônios dopaminérgicos. Os efeitos indesejados dos canabinoides no SNC estão relacionados a agonistas totais do receptor CB_1 (MOREIRA e CRIPPA, 2009).

6 CONCLUSÃO

A revisão fornece evidências de que o CBD é uma potencial ferramenta farmacológica para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos; seu excelente perfil de segurança e tolerabilidade em estudos clínicos o torna um agente terapêutico promissor. São múltiplos os mecanismos moleculares associados à melhora do CBD na DP e na DA, e, embora o sistema endocanabinoide possa atuar em diferentes alvos farmacológicos, todos os efeitos benéficos estão, em certa medida, associados ao seu perfil antioxidante e anti-inflamatório, como observado em estudos *in vitro* e *in vivo*. Além disso, os últimos ensaios clínicos mostram que, na maioria das doenças neurodegenerativas, a interação específica com o receptor CB₂ é o que dá uma resposta positiva na neuroproteção.

7 REFERÊNCIAS

- ALVARES, L. O.; GENRO, B. P.; VAZ BREDA, R.; et al. AM251, a selective antagonist of the CB1 receptor, inhibits the induction of long-term potentiation and induces retrograde amnesia in rats. **Brain Res.** vol. 1075, p. 60-67, 2006.
- ATWOOD, B. K.; MACKIE, K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. **Br J Pharmacol.** vol. 160, p. 467-479, 2010.
- BERGAMASCHI, M. M.; QUEIROZ, R. H.; ZUARDI, A. W.; et al. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. **Curr Drug Saf.** vol. 6, p. 237-249, 2011.
- BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. Cannabinoids in chronic pain and palliative care. **Rev. Bras. Anesthesiol.** vol. 58, p. 267-79, 2008.
- BRUCKI, S. M. D.; FROTA, N. A.; SCHESTATSKY, P.; et al. Cannabinoids in neurology Brazilian Academy of Neurology. **Arq Neuropsiquiatr.** vol. 73, p. 371-374, 2015.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C.; GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. p. 609-623.
- CABRAL, G. A.; MARCIANO-CABRAL, F. Cannabinoid receptors in microglia of the central nervous system: immune functional relevance. **J Leukoc Biol.** vol. 78, p. 1192-1197, 2005.
- CABRAL, G. A.; GRIFFIN –THOMAS, L. Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. **Expert Rev Mol Med.** vol. 11, p. 3, 2009.
- CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. **Acta Med Port.** vol. 32, p. 661-670, 2019.
- CAO, C.; LI, Y.; LIU, H.; et al. Os potenciais efeitos terapêuticos do THC na doença de Alzheimer. **J Alzheimers Dis.** vol. 42, p. 973-984, 2014.
- CHAIMOWICZ, F. Envelhecimento e Saúde no Brasil. In: Freitas EV, Py L, organizadores. **Tratado de geriatria e gerontologia.** Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2011. p. 74-98.
- CHAGAS, M. H.; ZUARDI, A. W.; TUMAS, V.; et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **J Psychopharmacol.** vol. 28, p. 1088-1098, 2014.
- CHAVES, G. P. **Sistema canabinoide e seu possível papel em processos de neuroproteção e plasticidade: estudos in vivo e in vitro.** 2008. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-03102008-113207/pt-br.php>>. Acesso em: 12 maio. 2020.
- CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Rev. Bras. Psiquiatria.** vol. 32, p. 556-566, 2010.

- DA SILVA, V. K.; DE FREITAS, B. S.; DORNELLES, V. C.; et al. Novel insights into mitochondrial molecular targets of iron-induced neurodegeneration: Reversal by cannabidiol. **Brain Res Bull.** vol. 139, p. 1-8, 2018.
- DICKSON, D. W.; et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2010 Feb;9(2):140] [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):29]. **Lancet Neurol.** vol. 8, p. 1150-1157, 2009.
- DI MARZO, V.; MELCK, D.; BISOGNO, T.; et al. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. **Trends Neurosci.** vol. 21, p. 521-528, 1998.
- DUBOIS, B.; HAMPEL, H.; FELDMAN, H. H.; et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. **Alzheimers Dement: the journal of the Alzheimer's Association.** vol. 12, p. 292–323, 2016.
- DUTHIE, E. H.; KATZ, P. R. **Geriatrics Prática.** 3 ed. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 2002.
- ESPOSITO, G.; SCUDERI, C.; et al. Cannabidiol in vivo blunts beta-amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1beta and iNOS expression. **Br J Pharmacol.** vol. 151, p.1272-1279, 2007.
- ESPOSITO, G.; SCUDERI, C.; VALENZA, M.; et al. Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. **PLoS One.** vol. 6, p. 28668, 2011.
- FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; SAGREDO, O.; PAZOS, M. R.; et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid?. **Br J Clin Pharmacol.** vol. 75, p. 323-333, 2013.
- FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; MORO, M. A.; MARTÍNEZ-ORGADO, J. Cannabinoids in Neurodegenerative Disorders and Stroke/Brain Trauma: From Preclinical Models to Clinical Applications. **Neurotherapeutics.** vol. 12, p. 793-806, 2015.
- FONSECA, B. M.; et al. O Sistema Endocanabinoide uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa.** vol. 2, p. 37-44, 2013.
- FRANKLIN, A.; STELLA, N. Arachidonylcyclopropylamide increases microglial cell migration through cannabinoid CB2 and abnormal-cannabidiol-sensitive receptors. **Eur J Pharmacol.** vol. 474, p.195-198, 2003.
- FREUND, T. F.; KATONA, I.; PIOMELLI, D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. **Physiol. Rev.** vol. 83, p. 1017-1066, 2003.
- GALAJ, E.; BI, G. H.; YANG, H. J.; et al. Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT1A and TRPV1 receptor mechanisms. **Neuropharmacology.** vol. 167, p. 107740, 2020.
- GALLELLI, C. A.; CALCAGNINI, S.; ROMANO, A.; et al. Modulation of the Oxidative Stress and Lipid Peroxidation by Endocannabinoids and Their Lipid Analogues. **Antioxidants Basel.** vol. 7, p. 93, 2018.

GARCÍA, C.; PALOMO-GARO, C.; GARCÍA-ARENCIBIA, M.; et al. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in animal models of Parkinson's disease. **Br J Pharmacol**. vol. 163, p. 1495-1506, 2011.

GROTENHERMEN, F.; MULLER-VAHL, K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. **Dtsch Ärztebl Int**. vol. 29, p. 495-501, 2012.

HAMPSON, A. J.; GRIMALDI, M.; AXELROD, J.; et al. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. **Proc Natl AcadSci U S A**. vol. 95, p. 8268-8273, 1998.

HASHIMOTODAN, I. Y.; OHNO-SHOSAKU, T.; KANO, M. Endocannabinoids and Synaptic Function in the CNS. **Neuroscientist**. vol. 13, p. 127-137, 2007.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B .F. Therapeutical aspects of compounds of the plant *Cannabis sativa*. **Quím. Nova**. vol. 29, p. 318-325, 2006.

HAO, E.; MUKHOPADHYAY, P.; CAO, Z.; et al. Cannabidiol Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating Mitochondrial Function and Biogenesis. **Mol Med**. vol. 21, p.38-45, 2015.

HOWLETT, A. C. The cannabinoid receptors. **Prostaglandins Other Lipid Mediat**. vol. 68, p. 619-631, 2002.

IUVONE, T.; ESPOSITO, G.; DE FILLIPIS, D.; et al. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? **CNS Neurosci Ther**. vol. 15, p. 65-75, 2009.

JARVINEN, T.; PATE, D. W.; LAINE, K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. **PharmacolTher**. vol. 95, p. 203-220, 2002.

JOY, J. E.; WATSON, S. J.; BENSON, J. A. Marijuana and medicine: assessing the science base. **National Academy Press**. 1999.

KALACHE, A.; VERAS, R. P.; RAMOS, L. R. The ageing of the world population: a new challenge. **Rev Saude Publica**. vol. 21, p. 200-210, 1987.

LIBRO, R.; DIOMEDE, F.; SCIONTI, D.; et al. Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells. **Int J Mol Sci**. vol. 18, p. 26, 2016.

LU, H. C.; MACKIE, K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. **Biol Psychiatry**. vol. 79, p. 516-525, 2016.

MARTÍN-MORENO, A. M.; REIGADA, D.; RAMÍREZ, B. G.; et al. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease. **Mol Pharmacol**. vol. 79, p. 964-973, 2011.

MARTÍNEZ-ORGADO, J.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, D.; LIZASOAIN, I.; et al. The seek of neuroprotection: introducing cannabinoids. **Recent Pat CNS Drug Discov**. vol. 2, p. 131-139, 2007.

MECCARIELLO, R.; SANTORO, A.; D'ANGELO, S.; et al. The Epigenetics of the Endocannabinoid System. **Int J Mol Sci**. vol. 21, p. 1113, 2020.

MECHA, M.; FELIÚ, A.; CARRILLO-SALINAS, F. J.; et al. Endocannabinoids drive the acquisition of an alternative phenotype in microglia. **Brain Behav Immun.** vol. 49, p. 233-245, 2015.

MOLINA-HOLGADO, F.; PINTEAUX, E.; MOORE, J. D.; et al. Endogenous interleukin-1 receptor antagonist mediates anti-inflammatory and neuroprotective actions of cannabinoids in neurons and glia. **J Neurosci.** vol. 23, p. 6470-6474, 2003.

MOREIRA, F. A.; CRIPPA, J. A. The psychiatric side-effects of rimonabant. **Rev. Bras. Psiquiatr.** vol. 31, p. 145-53, 2009.

MÜLLER, J. C.; et al. Canabinoid as a new therapeutic option in Parkinson's and Alzheimer's diseases: a literature review. **Revista Brasileira de Neurologia.** vol. 55, p.17-32, ABR/MAI/JUN, 2019.

Organização Mundial De Saúde (OMS). Demência: Um caso de saúde pública. Geneva: WHO, 2012.

O'SULLIVAN, S. E. An update on PPAR activation by cannabinoids. **Br J Pharmacol.** vol. 173, p.1899-1910, 2016.

PANIKASHVILI, D.; SIMEONIDOU, C.; BEN-SHABAT, S.; et al. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. **Nature.** vol. 413, p.527-531, 2001.

PANIKASHVILI, D.; SHEIN, N. A.; MECHOULAM, R.; et al. The endocannabinoid 2-AG protects the blood-brain barrier after closed head injury and inhibits mRNA expression of proinflammatory cytokines. **Neurobiol Dis.** vol. 22, p. 257-264, 2006.

PARIHAR, M. S.; HEMNANI, T. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. **J Clin Neurosci.** vol.11, p. 456-467, 2004.

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. **Br J Pharmacol.** vol. 153, p. 199-215, 2008.

PERTWEE, R. G. Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. **Handb Exp Pharmacol.** vol. 231, p. 37, 2015.

ROBERSON, E. D.; MUCKE, L. 100 Years and Counting: Prospects for Defeating Alzheimer's Disease. **Science.** vol. 314, p. 781-784, 2006.

SAGREDO, O.; RAMOS, J. A.; DECIO, A.; et al. Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A2A receptors. **Eur J Neurosci.** vol. 26, p. 843-851, 2007.

SILVA, V. K. **Alterações das proteínas de fissão e fusão mitocondriais, caspase3 e sinaptofisina cerebrais induzidas pela sobrecarga de ferro neonatal reversão pelo tratamento com canabidiol.** 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10923/1386>>. Acesso em: 16 maio. 2020.

SCHROT, R. J.; HUBBARD, J. R. Cannabinoids: medical implications. **Ann Med.** vol. 48, p. 128-141, 2016.

SUERO-GARCIA, C.; MARTIN-BANDERAS, L.; HOLGADO, M. Á. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. **Ars Pharm.** vol. 56, n. 2, p. 77-87, 2015.

THOMAS, A.; STEVENSON, L. A.; WEASE, K. N.; et al. Evidence that the plant cannabinoid Delta9-tetrahydrocannabivarin is a cannabinoid CB1 and CB2 receptor antagonist. **Br J Pharmacol.** vol. 146, p. 917-926, 2005.

VALLÉE, A.; LECARPENTIER, Y.; GUILLEVIN, R.; VALLÉE, J. N. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Acta Biochim Biophys.** vol. 49, p. 853-866, 2017.

VOLKOW, N. D.; BALER, R. D.; COMPTON, W. M.; et al. Adverse health effects of marijuana use. **N. Engl. J. Med.** vol. 370, n. 23, p. 2219-2227, 2014.

WALKER, J. M.; HUANG, S. M. Cannabinoid analgesia. **Pharmacol Ther.** vol. 95, p. 127-135, 2002.

WATT, G.; KARL, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. **Front Pharmacol.** vol. 8, p. 20, 2017.