

Artigo

A Contribuição de Estudos do Canabidiol e Análogos Sintéticos no Desenho de Novos Candidatos a Fármacos contra Transtornos Neuropsiquiátricos e Doenças Neurodegenerativas

Franco, G. R. R.; Viegas Jr., C.

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (4), 1773-1798. Data de publicação na Web: 14 de agosto de 2017

<http://rvq.s bq.org.br>

The Contribution of Studies with Canabidiol and Synthetic Analogues in the Design of New Drug Candidates for Neuropsychiatric Disorders and Neurodegenerative Diseases

Abstract: The first documented use of *Cannabis* for therapeutic purposes is dated from 2300 BC, with indications for the treatment of constipation, gout, beriberi, malaria, rheumatism and menstrual impairment. The search for therapeutic effects of *Cannabis* has already been pursued by scientists for over 50 years, and in the last 10 years, a new phase studies has started about marijuana constituents, such as Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC, **1**) and cannabidiol (CBD, **2**) for medicinal application. CBD is present in about 40% in the crude extract of *Cannabis sativa*, besides other 60 types of cannabinoids and a number of non-cannabinoid constituents, accounting for approximately three hundred secondary metabolites. In spite of CBD being a constituent of *Cannabis*, it is deprived of the typical effects of the plant, differently from THC that induces anxiety and psychotic effects, being its main psychoactive component. Recent studies suggest that CBD could acts as a THC modulator in the brain, exhibiting anxiolytic and/or antipsychotic effects, antagonizing some undesirable effects of THC, as well as contributing with analgesic, antiemetic and antineoplastic, also affecting synapsis plasticity and facilitating neurogenesis. In this context, the scientific literature reinforces the need of advances and more investments in this research field, aiming a better knowledge about endocannabinoid system and the search for new natural and synthetic cannabinoids, supporting their use in the clinics and improving the available therapeutic arsenal for psychiatric and neurodegenerative diseases. Current data from studies dedicated to an improved understanding of its pharmacology and potential therapeutic applications, suggest that CBD and its analogues could play a singular role in the modulation of molecular targets related to central nervous system disorders, making possible the development of innovative, safer and efficient drugs for the treatment of non-responsive patients to the conventional clinics, with significant improvement in life quality and, perhaps, their cure.


Keywords: Cannabidiol; cannabinoids; neuropsychiatric disorders; neurodegenerative diseases.

Resumo

O primeiro uso documentado da *Cannabis* para fins terapêuticos é datado de aproximadamente 2300 a.C., para o tratamento de constipação, gota, beribéri, malária, reumatismo e problemas menstruais. A busca por efeitos terapêuticos da *Cannabis* já recebe atenção de cientistas há mais de 50 anos, sendo que nos últimos 10 anos, tem-se observado uma nova fase de estudos acerca dos componentes da maconha, a exemplo do Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC, **1**) e do canabidiol (CBD, **2**) para uso medicinal. O CBD ocorre em cerca de 40% no extrato bruto de *Cannabis sativa*, além de outros 60 tipos de canabinoides e inúmeros constituintes não-canabinoides, totalizando cerca de 300 metabólitos secundários. O CBD, apesar de ser um constituinte da *Cannabis*, é desprovido dos efeitos típicos da planta, diferentemente do THC que induz a ansiedade e efeitos psicóticos, sendo o principal ingrediente psicoativo. Estudos recentes sugerem que o CBD possa atuar no cérebro como modulador do THC, podendo ter efeitos ansiolíticos e/ou antipsicóticos, antagonizando alguns efeitos indesejáveis do THC, além de contribuir com propriedades analgésicas, antieméticas e antineoplásicas, afetar a plasticidade sináptica e facilitar a neurogênese. Neste contexto, a literatura científica reforça a necessidade de avanços e investimentos em pesquisa nesta área, buscando um melhor entendimento do sistema endocanabinoide e a busca por novos canabinoides naturais e sintéticos, visando sua aplicação clínica e a ampliação do arsenal terapêutico disponível para doenças psíquicas e neurodegenerativas. Os dados mais recentes de estudos voltados ao melhor entendimento de sua farmacologia e da potencial aplicação terapêutica sugerem que o CBD e seus análogos possam desempenhar papel singular na modulação de alvos moleculares envolvidos em disfunções do sistema nervoso central, possibilitando o desenvolvimento de fármacos inovadores, mais seguros e eficazes no tratamento de pacientes não-responsivos à clínica convencional, com melhora significativa na qualidade de vida e, quiçá, sua cura.

Palavras-chave: Canabidiol; canabinoides; transtornos neuropsiquiátricos; doenças neurodegenerativas.

* Universidade Federal de Alfenas, Instituto de Química, PeQuiM – Laboratório de Pesquisa em Química Medicinal, 37133-840, Alfenas, MG, Brasil.

 cviegas@gmail.com

DOI: [10.21577/1984-6835.20170103](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170103)

A Contribuição de Estudos do Canabidiol e Análogos Sintéticos no Desenho de Novos Candidatos a Fármacos contra Transtornos Neuropsiquiátricos e Doenças Neurodegenerativas

Graziella R. R. Franco,^{a,b} Cláudio Viegas Junior^{a,b,*}

^a Universidade Federal de Alfenas, PeQuiM - Laboratório de Pesquisa em Química Medicinal, Instituto de Química, CEP 37133-840, Alfenas-MG, Brasil.

^b Universidade Federal de Alfenas, Programa de Pós-graduação em Química, CEP 37130-001, Alfenas-MG, Brasil.

* cvjviegas@gmail.com

Recebido em 6 de junho de 2017. Aceito para publicação em 10 de agosto de 2017

1. Introdução
2. A planta *Cannabis sativa*
3. Os canabinoides
4. Sistema endocanabinoide (SEC)
 - 4.1. Receptores endocanabinoides
5. O Canabidiol
 - 5.1. Ação do canabidiol no organismo
 - 5.2. Análogos do CBD
6. Doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) que podem ser tratadas por CBD
 - 6.1. Epilepsia
 - 6.2. Esquizofrenia
 - 6.3. Doença de Parkinson (DP)
 - 6.4. Doença de Alzheimer (DA)
7. Conclusão

1. Introdução

O primeiro uso documentado da *Cannabis* para fins terapêuticos é datado de aproximadamente 2300 a.C., por um imperador chinês, que prescreveu a *chu-ma*

(*Cannabis* fêmea) para o tratamento de constipação, gota, beribéri, malária, reumatismo e problemas menstruais, sendo classificada por ele como um dos “Supremos Elixires da Imortalidade”.¹ A busca pelo entendimento de seus efeitos terapêuticos já recebe atenção de cientistas há mais de 50 anos, sendo que nos últimos 10 anos tem-se

observado uma nova fase de estudos que destacam componentes da maconha, como o

Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC (**1**)) e canabidiol (CBD (**2**)) (Figura 1) para uso medicinal.²

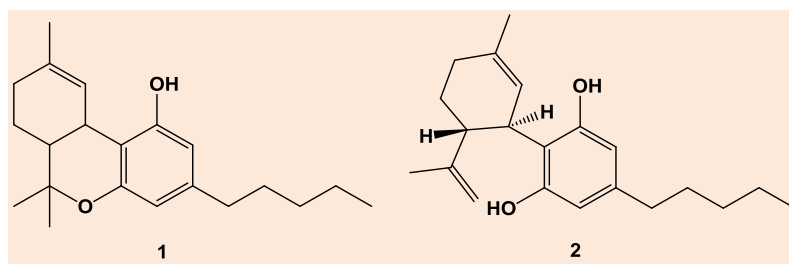


Figura 1. Estruturas químicas do THC (**1**) e do CBD (**2**), dois dos principais componentes de *Cannabis*

O CBD é umas das substâncias encontradas na *Cannabis sativa*, isolado pela primeira vez em 1943 por Rogers Adams. Entretanto, somente em 1963 sua estrutura foi completamente elucidada,³ constituindo cerca de 40% nos extratos da *Cannabis*.⁴ Na literatura, há ainda mais de 60 outros tipos de canabinoides identificados, além de outros compostos não-canabinoides, totalizando cerca de 300 metabólitos secundários.^{5,6}

O primeiro relato dos efeitos anticonvulsivantes da maconha ocorreu na Europa, além de um poder laxante único. Tais descrições informais levaram a estudos clínicos que mostraram que o CBD pode, de fato, propiciar um controle quase total de convulsões, sem nenhuma toxicidade, deterioração comportamental ou tolerância aos pacientes.¹ Além disso, a maconha já foi descrita, e vem sendo utilizada em muitos países, para o tratamento de várias enfermidades, incluindo o glaucoma, dificuldades respiratórias, atuando ainda como antiemético, antibiótico, antitumoral, antidepressivo e anti-inflamatório. Mais recentemente, vários estudos sugerem uma série de efeitos terapêuticos no sistema nervoso central (SNC),⁷ auxiliando no tratamento de doenças psiquiátricas e neurodegenerativas, tais como a esquizofrenia, epilepsia, doença de Parkinson, de Alzheimer e ansiedade.

2. A planta *Cannabis sativa*

A *Cannabis* é um arbusto originário da Ásia, pertencente à família das Cannabaceas, cujas espécies mais conhecidas são a *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*. É uma planta anual, dioica, cuja a espécie feminina difere da masculina. Na planta fêmea se encontra a maior porcentagem de compostos psicoativos, na qual estes compostos são produzidos na forma ativa em pelos granulosos em forma de resina. Esta resina, é conhecida como “haxixe” e possui mais de 400 compostos químicos, dentre os quais os mais conhecidos são os canabinoides.⁸

3. Os canabinoides

Mais de 100 compostos com padrão estrutural terpeno-fenólico foram observados na resina de *Cannabis*, dos quais cerca de 61 foram identificados como canabinoides, divididos em 10 grupos principais, cujos constituintes são produtos de degradação, precursores ou subprodutos.^{8,9}

Os compostos originalmente identificados em plantas do gênero *Cannabis* foram chamados coletivamente de canabinoides, com efeitos associados aos receptores canabinoides CB1 e CB₂. Os canabinoides podem ser classificados como

endocanabinoides, quando produzidos por estimulação fisiológica de origem natural não-vegetal, fitocanabinoides que são de origem vegetal e, por fim, os canabinoides sintéticos.⁶ Independente da classificação, os canabinoides são caracterizados por seu padrão estrutural constituído por 21 átomos de carbono e não por um mecanismo ou local de ação farmacológico comum.¹⁰

Os fitocanabinoides agem de forma indiscriminada na região cerebral, principalmente nos receptores CB1, causando efeitos complexos conhecidos como a “tétrade” de efeitos canabinoides, envolvendo efeitos de analgesia, hipotermia, sedação e catalepsia, principalmente em doses altas.^{6,11} Já os compostos endógenos, produzidos fisiologicamente pelo cérebro, são substâncias semelhantes ao THC, ou seja, possuem atividade canabimimética, os quais

são derivados de ácidos graxos poli-insaturados.¹² Os representantes mais bem descritos desta classe são a anandamida (AEA, **3**, Figura 2) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG, **4**, Figura 2).^{6,13} A AEA foi o primeiro endocanabinoides descoberto após a caracterização do receptor CB1.¹⁴ Além destes, outros três, a noladina ou éter 2-araquidonoilglicerol (**5**),¹⁵ virodamina (**6**) e a *N*-aracdonildopamina (**7**, Figura 2), foram caracterizados, todos compondo a família dos eicosanoides.^{22,23} Estas substâncias são os principais moduladores da função sináptica e, ao serem ativados no SNC, regulam várias funções neurais e comportamentais, sendo que por meio da sinalização retrógrada medeiam as formas de plasticidade a curto e longo prazo tanto nas sinapses excitatórias como nas inibitórias.¹⁶

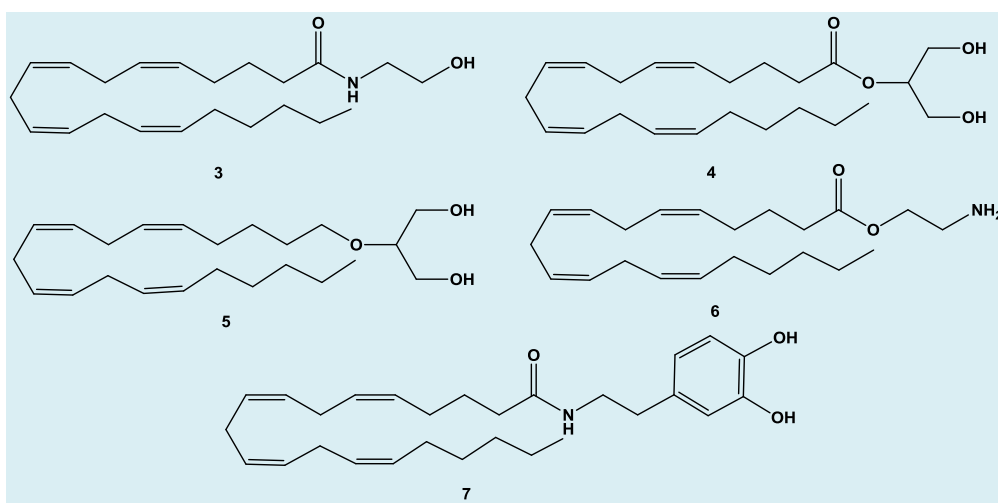


Figura 2. Estruturas químicas dos endocanabinoides conhecidos anandamida (**3**), 2-araquidonoilglicerol (**4**), noladina (**5**), virodamina (**6**) e *N*-aracdonildopamina (**7**)

Os canabinoides sintéticos, de um modo geral, surgiram como substâncias de abuso, apresentando estruturas químicas diversas e farmacologia muitas vezes desconhecida, representando um problema de saúde pública. Seu mecanismo de ação está baseado em seu efeito agonista de CB1 altamente eficaz, ocasionando efeitos narcótico, alucinógeno, depressor e dependência.¹⁷ Por outro lado, alguns

análogos sintéticos de canabinoides naturais e de seus metabólitos, a exemplo de HU-308 (**8**); O-1602 (**9**) e HU-308 (**10**, Figura 3), atuam como antagonistas de receptores canabinoides e moduladores do sistema canabinoide endógeno, e vêm sendo estudados como novos candidatos promissores para pesquisas clínicas e uso terapêutico.^{1,13}

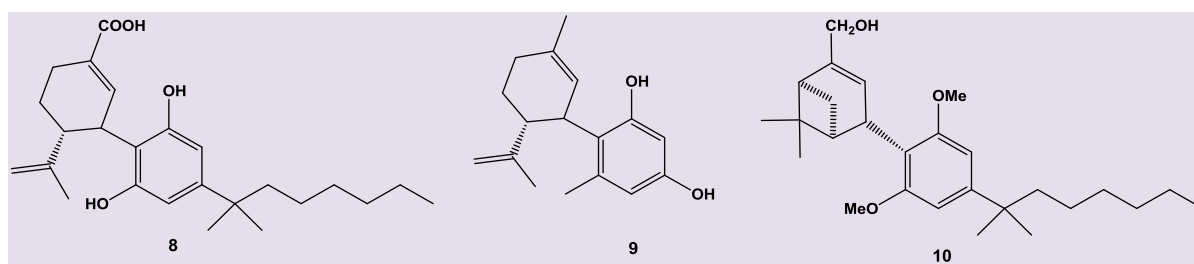


Figura 3. Alguns análogos bioativos do CBD: HU-308 (8); O-1602 (9) e HU-308 (10)

4. Sistema endocanabinoide (SEC)

Devido a sua característica hidrofóbica, os canabinoides conhecidos, a exemplo do THC, tiveram seus efeitos associados à interação com a membrana celular e não com receptores específicos, ideia que persistiu por muitos anos. Somente em 1988, foi identificado o receptor CB1, um receptor ativado pelo THC e análogos, sendo que em 1993, foi identificado o receptor CB2.¹⁵ A clonagem dos receptores endocanabinoides e a descoberta dos ligantes endógenos permitiu um avanço significativo na compreensão da base molecular e de suas funções de sinalização fisiológica.^{16,18}

O sistema endocanabinoide (SEC), como é ilustrado na figura 4, é constituído pelos receptores específicos CB1 e CB2, ativados por ligantes (e.g. fitocanabinoides, endocanabinoides e canabinoides sintéticos), envolvendo uma variedade de enzimas, transportadores e outras proteínas relacionadas à síntese, mobilização e captação destas micromoléculas.^{19,20} Dentre estas enzimas, se encontram as relacionadas à biossíntese e degradação dos endocanabinoides, tais como FAAH (do inglês, *Fatty Acid Amide Hydrolase*) e MAGL (lipase de monoacilglicerol).²¹ A atividade dos receptores canabinoides pode ser modulada diretamente pela interação com o ligante ou, indiretamente, pela modulação dos níveis de endocanabinoides (p.e., inibição enzimática).¹⁰ Uma vez sintetizados, os endocanabinoides são rapidamente degradados, porém, até o momento apenas os endocanabinoides 2-AG (4) e AEA (3)

parecem desempenhar um papel relevante no funcionamento do SEC.¹² É importante salientar que estas moléculas variam em termos de afinidade com os receptores-alvo, podendo haver seletividade ou especificidade na sua ativação.¹⁵

O SEC tem demonstrado ser tonicamente ativo em várias condições,²² sugerindo ser um sistema de sinalização pró-homeostático e pleiotrópico ativado de maneira específica pelo tempo e pelo tecido durante condições patológicas.²¹ A ativação dos receptores canabinoides afeta as ações de vários neurotransmissores como a acetilcolina (ACh), dopamina, GABA, glutamato, serotonina, noradrenalina e opioides endógenos.^{11,22,23} Dependendo da região cerebral em que os endocanabinoides são produzidos, efeitos fisiológicos muito diferentes são gerados, sendo a regulação de temperatura corporal, regulação do apetite, redução do limiar de dor e a modulação de processos cognitivos, os mais conhecidos.⁶ Os efeitos da maioria dos fitocanabinoides são mediados por ações agonistas ou antagonistas de receptores específicos.²² Os agonistas de receptores canabinoides são classificados em 4 grupos de acordo com a sua estrutura química. O primeiro é o “grupo canabinoide clássico” que inclui derivados dibenzopirano como o THC (1); o segundo é o “grupo canabinoide não-clássico”, que consiste em análogos bicíclicos e tricíclicos do THC que carecem de um anel pirano, a exemplo de CP 55,244 (11). O terceiro grupo é constituído de aminoalquilindóis, a exemplo de WIN 56,098 (12, Figura 5), que possuem estruturas bastante diversas dos dois primeiros grupos; por fim, o quarto

grupo é representado pelos eicosanoides, representado pelo ácido araquidônico e derivados, além da anandamida (**3**, Figura 3), protótipo de vários outros candidatos a protótipos sintéticos.²⁴

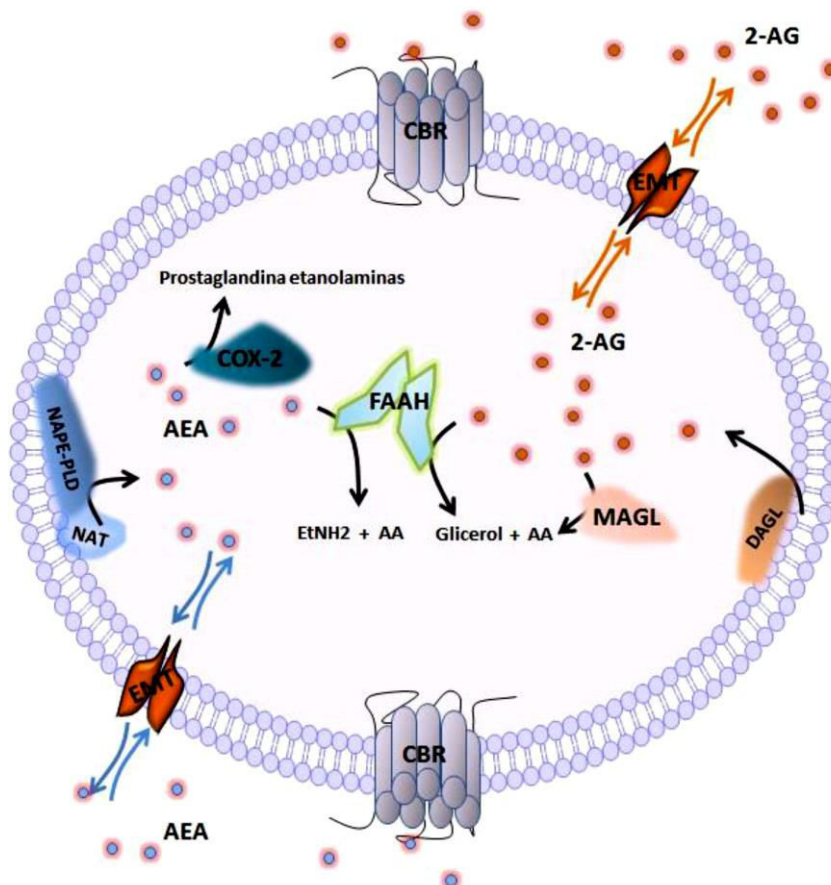


Figura 4. Representação esquemática do sistema endocanabinoide adaptado da ref. 21.

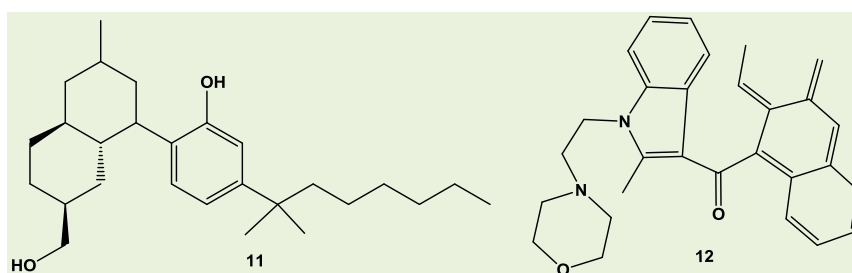


Figura 5. Exemplos de agonistas de receptores canabinoide: CP 55,244 (**11**) e WIN 56,098 (**12**)

Em situações de atividade neuronal excessiva, os endocanabinoides são gerados sob demanda²⁵ e não são armazenados em vesículas.²³ Durante o funcionamento fisiológico do SNC, os endocanabinoides ativam os receptores CB1 nos terminais pré-sinápticos, após serem liberados dos

neurônios pós-sinápticos despolarizados.²⁶ O aumento do influxo de Ca^{2+} nas células é fator desencadeante para que os canabinoides, independentes do tipo, se liguem aos respectivos receptores.²³ Nos neurônios, os efeitos intracelulares típicos, após a ligação de agonistas aos receptores

CB1 são: i) inibição da adenililciclase levando a níveis diminuídos de AMP cíclico (AMPc) intracelular,²⁵ inibindo a conversão de ATP em AMPc,²⁷ ii) estimulação de canais de K⁺ (do tipo A e retificadores) e o consequente aumento do efluxo de K⁺; iii) inibição dos canais de Ca⁺² dependentes de voltagem (tipo N e P/Q), levando a uma diminuição do influxo deste íon. Coletivamente, os agonistas do receptor CB1 tornam os neurônios menos excitáveis, inibindo a liberação de neurotransmissores.^{16,32} Como consequência, este sistema influencia a comunicação sináptica no SNC, modulando a alimentação, ansiedade, aprendizagem e memória, crescimento e o desenvolvimento do indivíduo.²⁸

4.1. Receptores endocanabinoides

Existem dois receptores canabinoides primários conhecidos como receptores do tipo I (CB1) e do tipo II (CB2). Estes, são receptores metabotrópicos clássicos, acoplados à proteína G presente na membrana celular.^{19,29,28} Existem também subtipos de receptores canabinoides e receptores vaniloides (TRPV), que estão envolvidos nas funções fisiológicas complexas do sistema canabinoide,²³ além de receptores de serotonina (5-HT_{1A}),³⁰ receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55) e receptores nucleares da família dos PPARs (do inglês, *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*),^{23,30,31} que respondem pela coordenação motora, processamento de memória, controle do apetite, modulação da dor e neuroproteção.¹³ Os PPARs são uma família de receptores hormonais nucleares com três isoformas (α , δ e γ) e estão envolvidos na regulação do metabolismo e da homeostase energética, na diferenciação celular e na inflamação. Sugere-se que os canabinoides possam se ligar diretamente a esses receptores e serem convertidos em metabólitos ativos de PPAR ou que a ativação de receptores de canabinoides, na superfície celular, inicia cascatas de sinalização intracelular que levam à ativação de PPARs

indiretamente. Além disso, tem sido demonstrado recentemente que o THC e o CDB podem ser transportados intracelularmente por FABPs (do inglês, *Fatty Acid-Binding Proteins*) que, uma vez ligadas, promovem a localização nuclear e a interação com PPARs, o que é descrito como um possível mecanismo para a sua liberação ao núcleo para a ativação de PPARs.³¹

Os receptores CB1 e CB2, além de se diferenciarem primariamente na sequência de aminoácidos, também operam diferentemente em mecanismos de sinalização, distribuição de tecido e sensibilidade a certos ligantes, agonistas ou antagonistas.²⁷ Ambos contêm sete domínios transmembranares abrangentes acoplados às proteínas G_{i/o}, negativamente à adenil ciclase (AC) e de forma positiva para proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPKs).^{11,21} Os receptores canabinoides são encontrados em todo o organismo, porém em alta concentração no SNC^{6,19} e sistema nervoso periférico (SNP). No SNC, apresentam maior concentração próximo ao hipocampo, córtex, áreas olfativas, gânglios da base, cerebelo e medula espinhal,¹³ os quais são terminais pré-sinápticos.¹⁰ A maior ocorrência nestas áreas explica o efeito dos canabinoides na memória, cognição, emoções e movimento. O receptor CB1 é encontrado principalmente no SNC, enquanto que o CB2 é, predominantemente, presente no sistema imunológico.²³

O receptor CB1

Em 1990, foi identificado e clonado o receptor CB1.²¹ Os DNA e RNA humanos contêm o gene receptor para a codificação do receptor CB1, o qual se encontra no cromossomo 6, e possui 472 ou 473 aminoácidos que o codificam.²⁴ É um receptor transmembranar que converte estímulos extracelulares em vias de sinalização intracelular a jusante.¹² O receptor CB1 está localizado principalmente no SNC e SNP, nos terminais pré-sinápticos e de forma heterogênea, sendo que as regiões

mais densas são o córtex cerebral, hipocampo, gânglios basais e cerebelo,^{13,24} o que reflete a importância deste receptor no controle motor, no processamento de memória e na modulação da dor.^{8,27} Por outro lado, os terminais dos axônios glutamatérgicos nos neurônios corticais e subcorticais contêm menos receptores pré-sinápticos CB1 do que os terminais GABAérgicos.⁹ Uma vez ativados os receptores CB1 no SNC, o SEC passa a exercer funções fisiológicas importantes, como a liberação retrógrada de neurotransmissores, controle da excitabilidade neuronal e regulação de várias formas de plasticidade sináptica.³² Desta forma, os endocanabinoides e fitocanabinoides agem promovendo a liberação de neurotransmissores e diminuindo a excitação neural,⁶ a exemplo do 2-AG (**4**) que atua como agonista de CB1, e da AEA (**3**) que age como agonista parcial.¹² A estimulação agonista de CB1 está associada a efeitos colaterais indesejáveis devido à psicoatividade, enquanto que agonistas inversos modulam a perda de apetite.²¹ Como consequência, a maconha leva à hiperpolarização dos neurônios, fechando os canais de Ca²⁺ dependentes de tensão e ativando canais de K⁺,¹³ produzindo os efeitos típicos de alteração na psique e na circulação.²⁷ Descobertas recentes apontam que os receptores CB1 desempenham um papel importante na neuroproteção e que o aumento do tônus endocanabinoide pode ser considerada uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como as doenças de

Parkinson e Alzheimer.³²

O receptor CB2

Apenas 44% dos aminoácidos que codificam o receptor CB2 se assemelham aos do receptor CB1,^{29,24} sendo a maior expressão de CB2 no sistema imune, responsável pela modulação da liberação de citocinas inflamatórias.^{27,33} No sistema imunológico, as linhagens de linfócitos que expressam CB2 são linfóide, mieloide e monocítica, os quais incluem células B e células T, monócitos e macrófagos, células dendríticas, células de morte natural e neutrófilos,^{21,26} enquanto que no SNC ocorre em áreas específicas como a micróglia e na região pós-sináptica.^{8,12} A ativação de receptores CB2, parece mediar efeitos imunossupressores e antinociceptivos,^{15,21} não estando associada aos efeitos psicoativos relacionados à maconha.²⁷ Estudos envolvendo a ativação seletiva de CB1 versus CB2 levou à descoberta e desenvolvimento de SR 144528 (**13**, Figura 6) como o primeiro antagonista, altamente potente, oralmente ativo e com uma seletividade 700 vezes maior para CB2 do que CB1.³⁴ Os avanços científicos acerca dos efeitos da ativação seletiva de CB2 têm sugerido ser esta uma abordagem promissora para o desenvolvimento de novos fármacos mais potentes, seguros e eficazes para o tratamento da inflamação e da dor, especialmente para a dor neuropática, que permanece sem alternativa clínica eficaz, além de doenças neurodegenerativas.³⁵

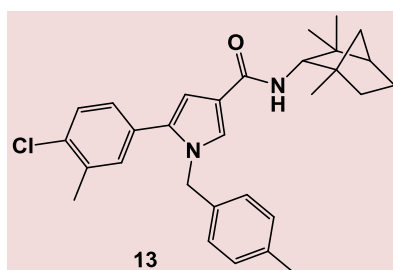


Figura 6. Estrutura química do SR 144528 (**13**), primeiro antagonista seletivo para CB2

5. O Canabidiol

O CBD (**2**) é um fitocanabinoide não-psicomimético, armazenado nos epitélios glandulares de *Cannabis sativa*^{11,29} e ocorrendo em cerca de 40% nos extratos da planta.³⁶ Sua estrutura foi elucidada na década de 1960, por Mechoulam e cols.,³⁷ sendo o isômero levógiro, (-)-canadidiol, de ocorrência natural.¹¹ O CBD (**2**) tem uma conformação preferencial onde os dois sistemas de anéis assumem um ângulo aproximadamente reto, diferentemente do THC (**1**), que possui uma configuração planar (Figura 7).³ É um produto lipossolúvel, sintetizado a partir de precursores de ácidos graxos,¹⁰ sendo metabolizado pelo fígado e

produzindo como principais metabólitos o derivado 7- hidroxicanabidiol (ou 11-hidroxi-CBD (**14**)) e seu análogo oxidado, 7-carboxicanabidiol (ou ácido CBD-11-óico (**15**)) (Figura 8).¹¹ Os metabólitos são, em geral, excretados pelas fezes e, em menor quantidade, na urina, com um tempo de meia-vida estimado de 18-32h em seres humanos.²⁸ As concentrações de CBD (**2**) e THC (**1**) em *Cannabis* podem variar muito, devido às variedades botânicas, plantas-clone, clima, solo, patógenos e outros fatores,⁵ o que resulta na falta de padronização. O CBD (**2**), ao contrário do THC (**1**), tem características de ser não-psycoativo, não causando alterações psicossensoriais, tendo baixa toxicidade e alta tolerância em humanos.³⁸



Figura 7. Aspectos conformacionais do THC (**1**, direita) e do CBD (**2**, esquerda).

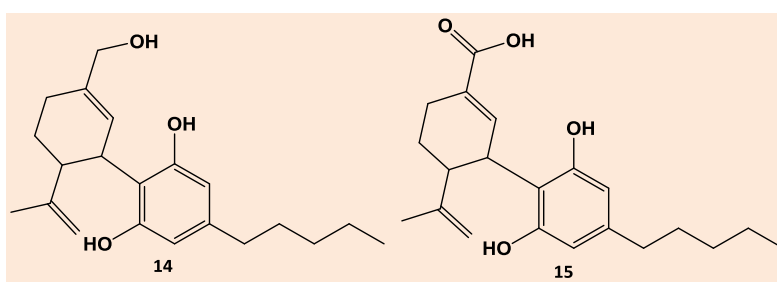


Figura 8. Metabólitos do CBD. (**14**) 7-Hidroxicanabidiol, (**15**) 7-Carboxicanabidiol

As diferenças estruturais entre o THC (**1**) e o CBD (**2**) sugerem que ambos possuam possibilidade de diferentes interações, em natureza e magnitude, com os receptores canabinoides. Desta forma, é explicado por que o CBD não se liga de forma efetiva ao CB1,^{3,19} devido à restrição estérica, não

produzindo a tétrede dos efeitos canabinoides característicos do THC,¹¹ sendo mais seletivo à interação com CB2.³⁰ Além disso, o CBD (**2**) possui propriedades antioxidantes que acarretam em efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios, diminuindo os parâmetros oxidativos e

umentando a viabilidade celular,²⁹ além de baixa toxicidade e alta tolerabilidade em seres humanos e outras espécies.^{28,38} Em alguns modelos experimentais, o CBD atua como um agente anti-inflamatório, anticonvulsivante, antioxidante, antiemético, ansiolítico e antipsicótico e é, portanto, um candidato potencial para o tratamento de processos neuroinflamatórios, epilepsia, lesões oxidativas, vômitos e náuseas, ansiedade e esquizofrenia.^{11,30,39} Com base em suas propriedades anticonvulsivantes, o CBD vem sendo indicado como alternativa ao tratamento da epilepsia e distúrbios do sono,^{23,40} além de distúrbios neurológicos oxidativas.⁴¹ Outros estudos comportamentais e neuroquímicos sugerem que CBD (**2**) tem um perfil farmacológico semelhante ao dos antipsicóticos atípicos.^{36,39,42} Neste contexto, os resultados já disponíveis fortalecem a necessidade de avanços e investimentos em pesquisa nesta área, buscando um melhor entendimento do sistema canabinoide, de sua farmacologia e na busca por novos canabinoides naturais e sintéticos, visando sua aplicação clínica e ampliação do arsenal terapêutico disponível em doenças psíquicas e neurodegenerativas.

5.1. Ação do canabidiol no organismo

Como dito anteriormente, o CBD (**2**), apesar de ser um constituinte da *Cannabis*, é desprovido dos efeitos típicos da planta, diferentemente do THC (**1**) que induz a ansiedade e efeitos psicóticos, sendo este o principal constituinte psicoativo.^{8,38} Estudos sugerem que o CBD (**2**) possa atuar no organismo como modulador do THC,¹³

podendo ter efeitos ansiolíticos e/ou antipsicóticos,^{36,43} antagonizando alguns efeitos indesejáveis do THC, incluindo intoxicação, sedação e taquicardia, ao mesmo tempo em que contribui com propriedades analgésicas, antieméticas e anticancerígenas *per se*.¹³ Além disso, estudos recentes sugerem que o CBD possa afetar a plasticidade sináptica e facilitar a neurogênese.²⁹ O mecanismo de ação do CBD (**2**) ainda não está totalmente elucidado,⁴⁴ sendo provável que ele não tenha tanta seletividade quanto o THC,²⁷ podendo modular vários receptores concomitantemente, motivo pelo qual tem sido descrito como um potencial candidato a fármaco multialvo.^{28,45} Ademais, devido a sua baixa afinidade por CB1, é praticamente isento de psicoatividade, mas apresenta um agonismo inverso pelo receptor CB2.^{23,46} Outros receptores também podem ser modulados pelo CBD, incluindo receptores de potencial transiente vaniloides (e.g. TRPV1, TRPV2, TRPA1) onde atua como agonista, sendo antagonista de receptor de potencial transiente melastatina tipo 8 (TRP), receptor órfão ligado à proteína G (GPR55), receptor de potencial transiente de proteínas transmembranas ancrinas (TRPA), receptor serotoninérgico (5-HT1A) e PPAR γ ,^{9,21,23} inibindo a recaptação sináptica de noradrenalina, GABA, adenosina, bem como de dopamina e estimulando a atividade de receptores de glicina $\alpha 3$ e $\alpha 1$.⁴⁶ Esta amplitude de potenciais alvos moleculares do CBD é ilustrada na Figura 8, sendo que a ativação de cada um desses receptores é dependente da concentração de CBD (**2**), cujo efeito poderá ser de inibição/bloqueio ou aumento da atividade de alguns tipos de receptores.²⁸

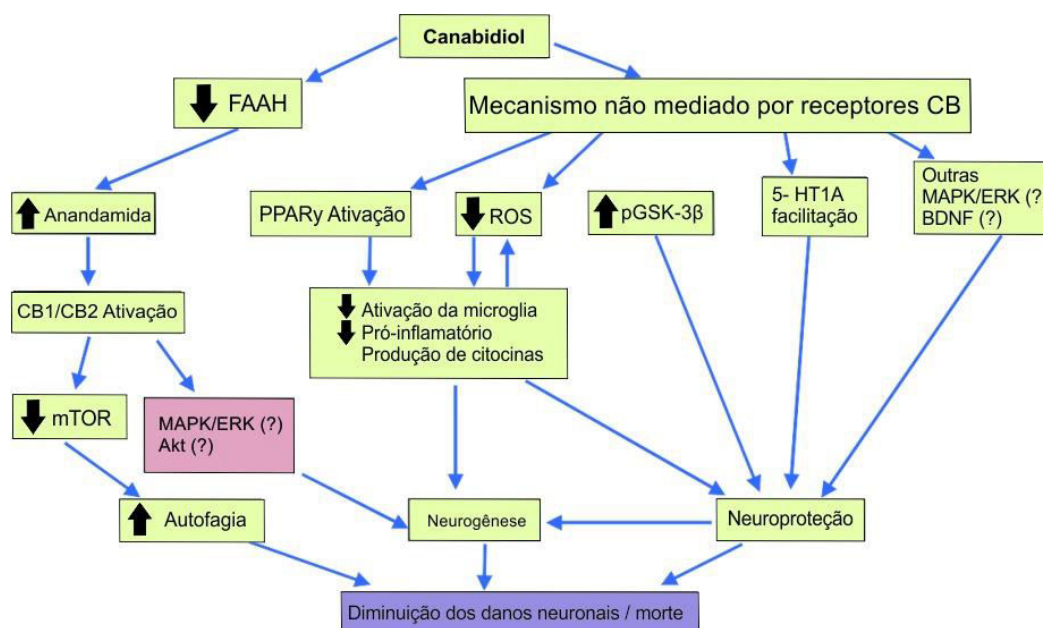


Figura 9. Possíveis alvos moleculares para o CBD(2) e mecanismos associados aos seus efeitos neuroprotetores. Adaptado da ref. 49

Vários mecanismos têm sido propostos para a ação do CBD (2) no organismo, incluindo a ação antagonista ao receptor CB1, sendo capaz de inibir vários efeitos de THC mediados por CB1, o que é corroborado pela redução considerável da ativação do receptor CB1 pelo THC que é um agonista parcial.^{18,47} Em contrapartida, é considerado um agonista inverso de CB2 podendo apresentar propriedades anti-inflamatórias.²¹ A estimulação de TRPV1 pelo CBD tem um efeito máximo de eficácia semelhante ao da capsaicina,^{11,13} além de inibir a captação e hidrólise de anandamida, aumentando assim sua concentração na biofase.²⁷ A capacidade do CBD em inibir a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), enzima que catalisa a degradação da anandamida (AEA),¹⁵ tem sido sugerida como um possível mecanismo para explicar os seus efeitos antipsicóticos,⁴² aumentando assim a ação destas moléculas endógenas nos receptores canabinoides.³⁰ O CBD ainda exerce controle dinâmico sobre o Ca^{2+} intracelular, induzindo uma mudança bidirecional nos níveis deste íon, que depende da excitabilidade celular. Em condições fisiológicas, CBD aumenta ligeiramente a concentração de Ca^{2+} intracelular, enquanto que condições de alta

excitabilidade ocorre redução destes níveis. Agindo como antagonista de GPR55, o CBD é capaz de reduzir a liberação de glutamato, sugerindo um potencial mecanismo anticonvulsivo.⁹ O estudo dos efeitos dose-dependentes do CBD levam a um perfil da curva dose-resposta em forma de sino, sugerindo que a dose é um fator crucial na atividade e aplicação clínica do CBD, o que pode, ao menos em parte, explicar seus efeitos variados em decorrência da possibilidade de atuação por múltiplos mecanismos de ação.¹⁸

5.2. Análogos do CBD

Os derivados sintéticos e metabólitos do CBD (2) são o foco de inúmeros grupos de pesquisa que investigam sua possível atividade funcional.¹¹ Apesar do CBD não ter afinidade por receptores CB1, estudos computacionais mostram que seus análogos podem ser agonistas parciais, a exemplo do desóxi-CBD (16, $IC_{50} = 30,9$ nM, Figura 9). Os derivados enantiopuros do CBD, (+) -11-hidróxi-CBD (14), (+) - ácido CBD-11-óico (15) e seu análogo DMH (17), apresentam K_i da

ordem de 17 nM, exibindo uma afinidade significativa por CB1, representando candidatos valiosos para investigação adicional como inibidor da absorção de AEA e possíveis agentes terapêuticos novos.^{3,48} Uma análise minuciosa das diferenças estruturais entre o derivado HU-308 (**10**, Figura 3), um ligante específico para CB2 ($K_i = 22,7 \pm 3,9$ nM)³ e os análogos de CBD **14-17**, sugere que tanto a cadeia alquílica lateral, como a natureza e posição dos grupos substituintes

oxigenados no anel fenila têm pouca importância na seletividade entre CB1 e CB2. Entretanto, a simplificação estrutural feita nos derivados **14-17** (Figura 10), em que foram abolidos os substituintes dimetila e a ponte metilênica da subunidade terpênica parece ter influenciado decisivamente para a diminuição da seletividade a CB2, indicando que o efeito estérico pode exercer papel importante no reconhecimento molecular.

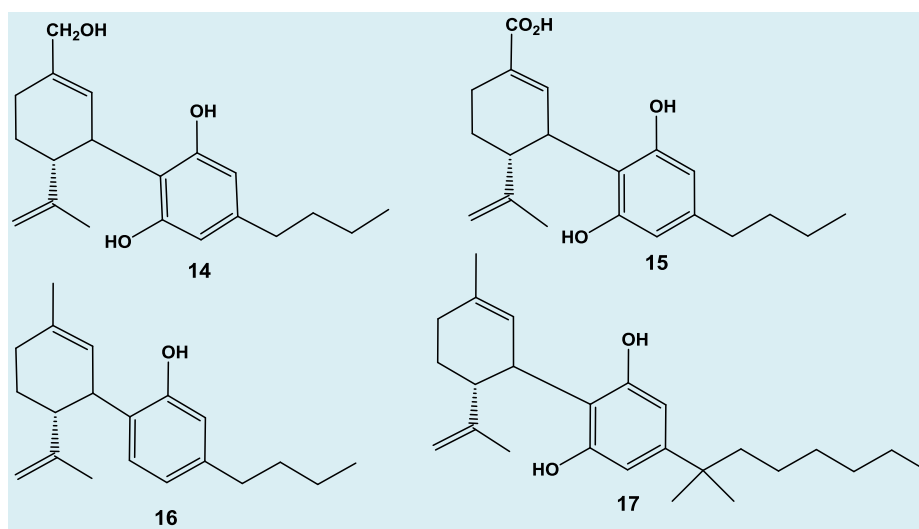


Figura 10. Análogos do CBD com atividade agonista de receptores canabinoides: 11-hidróxi-CBD (**14**), ácido CBD-11-óico (**15**), desóxi-CBD (**16**) e DMH-CBD (**17**)

6. Doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) que podem ser tratadas por CBD

Distúrbios neuropsiquiátricos são condições clínicas complexas que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das causas mais comuns de incapacidade funcional e laboral.⁴⁹ Atualmente, há um relativo consenso de que muitos sintomas neuropsiquiátricos manifestam-se nos estágios iniciais de doenças neurodegenerativas e, em muitos casos, são considerados indicadores prodrômicos (anteriores aos primeiros sintomas).⁵⁰ A atividade neuronal intensa é um pré-requisito para a função cerebral

adequada. Entretanto, a atividade neuronal excessiva pode comprometer neurônios individuais, a integridade de redes neuronais e, até mesmo, a vida do organismo. Portanto, o cérebro precisa estar protegido de anormalidades fisiológicas e de hiperatividade, existindo assim um equilíbrio tênue entre a comunicação excitatória e inibitória entre os neurônios.²⁵ Um outro fator importante, que sustenta a complexidade associada às doenças neurodegenerativas (e.g. DA, DP), quadros psicóticos (e.g. esquizofrenia) é que uma única doença neurológica pode estar associada a múltiplos quadros psiquiátricos, com o envolvimento de múltiplos alvos moleculares.⁵¹

6.1. Epilepsia

Num cérebro normal, os neurônios trocam intensamente informações entre si, utilizando tanto neurotransmissores inibitórios, quanto excitatórios, num estado de equilíbrio. Situações que perturbam esta condição fisiológica acarretam numa intensidade da transmissão excitatória que excede o limiar fisiológico, podendo desencadear convulsões epiléticas.²⁵ Nesta situação, ocorrem intensas descargas elétricas no cérebro que não podem ser controladas pelo indivíduo, causando os sintomas característicos de movimentos corporais descontrolados.⁵² Dependendo do indivíduo e da gravidade da disfunção neurológica, podem ocorrer de crises mais graves, também chamadas de *grand mal*, onde as convulsões musculares atingem todo o corpo, crises mais leves, que levam somente a um lapso de consciência, com duração de alguns segundos, chamadas de *petit mal*. Neste caso, o efeito a longo prazo, decorrente da atividade neuronal excessiva, pode levar a degeneração de neurônios.²⁵ O termo "convulsões" descreve uma alteração excessiva e paroxística na atividade elétrica de um grupo de neurônios. A epileptogênese (período de latência) refere-se a uma cascata de eventos, ainda pouco conhecida, que gradualmente transmuta um cérebro não-epiléptico em um que desencadeia convulsões espontâneas.⁴⁶

Estimativas apontam que a ocorrência de epilepsia na população mundial é de cerca de 1%.²⁵ Esta doença neurológica não tem cura, mas pode ser controlada com medicamentos. A rigor, qualquer pessoa pode ter uma crise epilética em algum momento da vida, com causas que incluem um traumatismo craniano, consumo excessivo de álcool, febre alta e doenças como a meningite.⁵² O tratamento é feito com medicamentos anticonvulsivos, como fenobarbital, fenitoína, valproato ou carbamazepina, que restauram a função cerebral e diminuem a duração das crises epiléticas,⁵³ ao passo que não possuem características anti-

epileptogênicas ou modificadoras da doença.⁴⁶

A utilização de *Cannabis* e seus derivados tem sido intensamente discutida como um tipo eficiente de tratamento alternativo, considerando que a falta de eficácia da terapêutica convencional, além de efeitos colaterais, tem levado cerca de 40% dos adultos epiléticos a utilizarem a medicina complementar e alternativa (CAM, do inglês *Complementar and Alternative Medicine*) como o acesso à medicação.⁴⁵

O sistema endocanabinoide tem sido estudado em animais, como um alvo potencial para o desenvolvimento de fármacos antiepiléticos.⁴⁵ O CBD (**2**) tem sido alvo de intensos estudos sobre seu efeito anticonvulsivante e, ao contrário dos anticonvulsivos clinicamente disponíveis, não exibe efeitos neurotóxicos ou motores secundários.^{10,28,40} O primeiro relato do uso de CBD no controle de convulsões foi publicado em 1843, pelo médico irlandês William Brook O'Shaughnessy, durante o tratamento de uma menina indiana recém-nascida que sofria de graves de convulsões.¹⁶ Estudos mais recentes demonstram que, de fato, o CBD é capaz de reduzir a gravidade da crise convulsiva e a letalidade em modelos *in vivo*.³⁸ Estes resultados sugerem a necessidade de estudos mais aprofundados, uma vez que, possivelmente, os efeitos anticonvulsivantes do CBD surjam por mecanismos independentes de receptores canabinoides,³⁸ além do que o CBD demonstra efeito anticonvulsivante em muitos modelos animais agudos, mas há dados limitados em modelos crônicos.⁴⁶ Outrossim, há ainda dúvidas de que, embora a ativação do sistema endocanabinoide possa evitar consequências a longo prazo de sequelas às convulsões, a inibição dos mecanismos de proteção endógenos não contribua significativamente para o controle dos quadros convulsivos.⁹ Os mecanismos antiepiléticos do CBD ainda não são conhecidos, mas podem incluir efeitos no transportador nucleosídico equilibrante, no receptor órfão GPR55 acoplado à proteína G, na modulação dos receptores transitórios do

canal vaniloide de tipo 1 (TRPV1), em receptores de serotonina 5-HT_{1A} e de glicina α_3 e α_1 .²⁸ De fato, a liberação de endocanabinoides evita a neurotoxicidade induzida pela convulsão, propiciando que a atividade epileptiforme desencadeie um processo de neuroproteção, por demanda de endocanabinoides, podendo ocorrer ainda o aumento dos níveis de endocanabinoides numa via a jusante, não relacionada com a neuroproteção.⁹

A administração do CBD (2) pode ocorrer por via respiratória, oral e transdérmica. A via respiratória (e.g. inalação), por ser utilizada de forma recreativa, é a que tem maior rejeição, necessitando de aparelhos específicos para esse fim, apesar de propiciar maior taxa de concentração biodisponível no organismo. A administração por via oral, utilizando cápsulas à base de óleo, demonstrou em alguns ensaios em humanos produzir uma absorção gastrointestinal errática, conduzindo a uma farmacocinética variável, com menor biodisponibilidade, talvez pela baixa solubilidade do CBD em água. Por outro lado, a administração por via transdérmica, ainda requer aprimoramento, uma vez que lipofilicidade do CBD exige a utilização de sistemas especiais para que não haja acúmulo do fármaco na pele.²⁸

Quanto às aplicações clínicas, atualmente, tem-se dedicado atenção especial a pacientes com síndrome de Dravet (SD) e síndrome de Lennox-Gastaut (SLG). Estas síndromes são consideradas bons modelos clínicos para estudos com CBD, dada à necessidade de terapias mais eficazes e melhor toleradas para estas epilepsias.²⁸ Estudos abertos iniciados em 10 centros de epilepsia utilizaram o Epidiolex (99% CBD, GWPharma) e recolheram dados sobre 213 pacientes epiléticos resistentes ao tratamento convencional. Este estudo visou a avaliação da segurança na utilização clínica do CBD, levando em conta dados para convulsões, queda e convulsões totais. Os resultados foram conclusivos quanto à eficácia do CBD na redução das crises em pacientes fármaco resistentes.⁹ Estes dados levaram à fabricante

GW Pharma a anunciar o início dos estudos clínicos em fase 3 do Epidiolex para o tratamento de SD e SLG. Os resultados disponíveis mostram que houve uma redução de 42% nas crises mensais em pacientes com SLG,⁵⁴ enquanto que para a SD houve uma significativa redução das crises em relação ao placebo.⁵⁵

6.2. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma disfunção cerebral, com alterações muito características de certas estruturas do cérebro, tais como o estriado, o hipocampo e o córtex pré-frontal,⁵⁶ sendo um dos distúrbios psiquiátricos mais complexos e, possivelmente, um dos menos compreendidos.⁴² Seus sintomas incluem delírios, alucinações e distúrbios cognitivos,³⁹ com manifestações tipicamente no início da idade adulta ou no final da adolescência.⁵⁶ Desde a introdução clínica da última geração de antipsicóticos atípicos na década de 1990, poucas opções clinicamente significativas de tratamento novo para a esquizofrenia emergiram, a despeito de ser uma doença incapacitante, multidimensional e, portanto, de necessidade premente por novos fármacos seguros e eficazes.^{12,57}

Os pacientes esquizofrênicos são susceptíveis a experimentar três categorias de sintomas, classificados como positivos (e.g. alucinações, ilusões, pensamentos desorientados e distúrbios do movimento), negativos (e.g. redução severa nas manifestações emocionais, anedonia, apatia, alogia, falta de socialidade, avolição) e sintomas cognitivos, principalmente déficits de atenção e memória.⁴² Os antipsicóticos atuais são parcialmente eficazes contra sintomas positivos, mas não tratam com sucesso os sintomas negativos.²⁸ Além dos sintomas característicos, cerca de 35% dos esquizofrênicos sofrem de depressão, o que compromete ainda mais sua qualidade de vida e aumenta o risco de suicídio.⁵⁰

As principais hipóteses para a instalação e progressão desta neuropatologia são as chamadas teorias dopaminérgicas e glutamatérgicas. A primeira explica os sintomas positivos, como consequência da alteração dos níveis de dopamina e de seu sistema de recaptação, enquanto que a segunda parece explicar os sintomas positivos, negativos e cognitivos.⁴² Os fármacos atualmente disponíveis, atuam primariamente no bloqueio dos receptores dopaminérgicos do subtipo D2 mesolímbico e mesocortical, um mecanismo que não é entendido para tratar a causa subjacente ou distúrbio neuroquímico.^{28,39} Os fármacos antipsicóticos típicos, a exemplo do haloperidol (**18**), exibem elevada afinidade

nos receptores D2, induzindo a efeitos motores secundários (e.g. tremor), enquanto que os antipsicóticos atípicos, representados pela clozapina (**19**, Figura 11), são terapeuticamente eficazes não exibindo nenhum efeito secundário.³⁶ O efeito do CBD (**2**) é comparável ao haloperidol em termos de redução do tônus induzido pela apomorfina, porém sem os efeitos colaterais extrapiramidais, mesmo em altas doses.^{11,39} Dada à necessidade de reduzir os efeitos colaterais dos antipsicóticos comerciais e contornar sua baixa eficácia em alguns sintomas esquizofrênicos, os canabinoides, especialmente o THC e o CBD têm sido sugeridos como candidatos promissores ao tratamento alternativo da esquizofrenia.^{39,42}

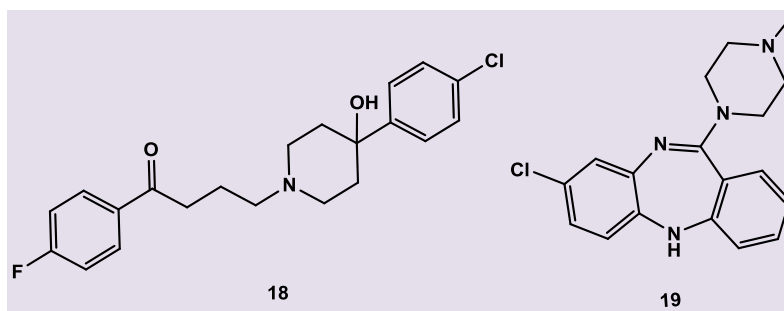


Figura 11. Exemplos de fármacos antipsicóticos terapeuticamente disponíveis: haloperidol (**18**) e clozapina (**19**)

Estudos epidemiológicos sugerem que o uso habitual de *Cannabis* (maconha) aumenta o risco de desenvolver esquizofrenia, especialmente em indivíduos vulneráveis, o que é atribuído, em grande parte, aos efeitos do THC.⁴² Isto pode ser explicado graças ao THC poder provocar uma regulação negativa da sinalização da AEA (**3**) em pacientes com esquizofrenia facilitando o surgimento de psicoses,¹² uma vez que é observado o aumento de AEA no sangue de pacientes esquizofrênicos, além de outros endocanabinoides estarem aumentados acentuadamente no líquido cefalorraquidiano.^{12,42} Em contraponto, vários componentes canabinoides têm demonstrado um grande potencial no tratamento de diversos sintomas psiquiátricos,²⁸ com especial destaque ao CBD (**2**), cuja eficácia farmacoterapêutica no

tratamento da esquizofrenia tem sido demonstrado em vários estudos³⁹ e tem motivado sua liberação clínica em vários países. Em estudos de ressonância magnética funcional (RMf) corroboram com os resultados clínicos, mostrando que o CBD é capaz de alterar a função cerebral nas áreas límbica e neocortical, justamente as que apresentam anormalidades na esquizofrenia.²⁸ Os dados disponíveis sugerem que a esquizofrenia está associada à expressão de receptores canabinoides em diferentes áreas do cérebro, além de uma série de estudos investigando o impacto dos polimorfismos do gene CNR1, que codificam o receptor CB1, sobre o risco de desenvolver doença psicótica.¹² Neste sentido, já há dados que mostram que a concentração de receptores CB1 nas áreas associadas à

fisiopatologia da doença é aumentada em indivíduos esquizofrênicos.⁵⁶

De um modo geral, o foco atual dos estudos da ação do CBD (**2**) tem sido direcionado, principalmente, nos combates aos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, em detrimento dos sintomas cognitivos, contra os quais os antipsicóticos atuais não tem grande eficácia.⁴² O CBD é ativo tanto em modelos experimentais baseados em dopamina, quanto em modelos de esquizofrenia baseados em glutamato, ressaltando que a prevalência de psicose gerada pelo uso da maconha é menor quando a abundância relativa de CBD é maior.²⁸ O uso terapêutico de CBD (**2**) em paciente esquizofrênico foi testado pela primeira vez em 1995, num indivíduo que não respondia ao tratamento convencional. Naquele estudo, chegou-se a administrar uma dose de 1500 mg/dia (v.o.) por 4 semanas, com uma melhora significativa durante o tratamento, com declínio após sua interrupção¹⁸, reforçando estudos anteriores que indicavam o efeito benéfico deste fitocanabinoide. Entretanto, em outro estudo com 3 pacientes refratários ao tratamento convencional, utilizando o CBD como monoterapia, somente um dos pacientes apresentou melhora significativa; um segundo paciente apresentou piora após a interrupção do tratamento e, no último, foi observada uma melhora mínima, sendo que a falta de efeito do CBD pode ser devido a dosagem progressiva utilizada, atingindo a dose mais alta somente nos últimos dias de tratamento, além do tempo curto de tratamento (4 semanas).⁵⁸

Estudos adicionais, utilizando a sensibilização induzida por anfetamina (AMPH) e senso-motora em ratos, combinados com análises moleculares e eletrofisiológica neuronal *in vivo* para caracterizar o potencial antipsicótico e as propriedades do CBD (**2**) no sistema mesolímbico, foi possível demonstrar a atenuação da sensibilização psicomotora induzida pela AMPH e os déficits sensoriais e motores induzidos pela AMPH. Além disso,

foi observado que o CBD produz seus efeitos através da modulação dos estados de fosforilação das vias de sinalização mTOR/p70S6K no núcleo *accumbens shell* (NASH), sugerindo um mecanismo inovador para as propriedades antipsicóticas do CBD no circuito mesolímbico.³⁹ Estudos neuropsicológicos com administração de CBD em voluntários saudáveis indicaram que o CBD tem a capacidade de atenuar os efeitos psicóticos e ansiogênicos agudos, bem como o comprometimento cognitivo induzido pela administração de THC.^{36,56}

6.3. Doença de Parkinson (DP)

A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo progressivo, incapacitante e, até o momento, sem cura. Os medicamentos disponíveis apenas atenuam os sintomas, não alterando o curso ou a progressão da doença. A DP acomete pessoas, em geral, acima dos 50 anos e representa um grande impacto socioeconômico, envolvendo toda cadeia familiar e de cuidadores, por esta estar relacionada com a maior expectativa de vida.⁵⁹ Dentre os pacientes com DP, cerca de um terço desenvolve estados depressivos e psicóticos, particularmente nas fases mais avançadas da doença.⁶⁰

A sintomatologia da DP inclui tremores involuntários, braquidinesia, instabilidade postural e rigidez, evoluindo para incontinência, incapacidade funcional e morte.⁶¹ A fisiopatologia da doença está relacionada à degeneração de neurônios dopaminérgicos,⁶² possivelmente devido ao estresse oxidativo e à um complexo processo neuroinflamatório, especialmente na substância negra do cérebro.⁵⁹ A vulnerabilidade seletiva neurodegenerativa pode ser ocasionada pela excitotoxicidade decorrente do aumento da concentração de glutamato no cérebro. O glutamato é um mediador fisiológico da transmissão sináptica excitatória rápida no cérebro de mamíferos, mas quando é excessivamente liberado ou

acumulado no tecido cerebral, permite um aumento no influxo de Ca^{+2} nos receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA, um canal iônico permeável a Ca^{+2} com importantes funções na fisiologia e patologia do cérebro), o que acarreta na ativação de processos neurodegenerativos, podendo, também, estar envolvido no processo de aprendizado e memória.^{59,63} O MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridínio), um metabólito da MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), é uma neurotoxina de papel preponderante na fisiopatologia da DP, pois é absorvida pelos neurônios dopaminérgicos induzindo sua morte.⁶⁴ Apesar dos inúmeros estudos acerca das bases moleculares associadas à instalação e à progressão da DP, pouco ainda se sabe sobre todos os aspectos relacionados à degeneração neuronal, sua origem e suas consequências, sugerindo que esta neuropatologia deva estar relacionada à uma rede complexa de múltiplos eventos interconectados, com a influência, também, de fatores genéticos e ambientais.⁵⁹

O arsenal terapêutico atual inclui medicamentos de diferentes classes farmacológicas, que buscam em associação, uma melhora sintomática geral, sobretudo na qualidade de vida associada ao restabelecimento da capacidade funcional e da sobrevivência dos pacientes com DP.⁵⁹ O único fármaco antipsicótico, com eficácia comprovada na DP é a clozapina (**19**, Figura 11), por não causar agravamento motor. Entretanto, a clozapina exerce efeitos colaterais cardiovasculares e neurológicos importantes,⁶⁰ além dos efeitos motores extrapiramidais colaterais, motivo pelo qual os antipsicóticos atípicos não são recomendados ao tratamento de doenças neurodegenerativas.⁵⁰ A memantina (**20**, Figura 12) tem sido utilizada como um antagonista não-competitivo de receptores NMDA, gerando poucos efeitos secundários, com vantagem terapêutica contra a neurotoxicidade mediada por este receptor.⁶⁵

Alguns medicamentos e preparações à base de canabinoides têm sido propostas à terapêutica da DP, por atuarem como neuroprotetores na substância negra,

evitando a morte neuronal causada por diferentes estímulos tóxicos em modelos experimentais da doença.⁶¹ Neste sentido, o CBD (**2**) pode facilmente atravessar a barreira hematoencefálica e exercer seus efeitos benéficos sobre o cérebro.⁶⁴ A ação antioxidante do CBD pode ser responsável por seu efeito neuroprotetor, uma vez que reduz a excitotoxicidade do glutamato mediada por receptores NMDA, sendo mais eficiente que o ascorbato e α -tocoferol,¹⁸ protegendo a degeneração de neurônios dopaminérgicos na região nigro-estriatal.⁶⁰ A capacidade de ativar receptores CB2 e, por sua vez, bloquear os receptores CB1, pode ser uma importante via para aliviar os sintomas parkinsonianos e deter ou retardar a neurodegeneração.⁶¹

Apesar dos esforços dedicados aos estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos do CBD (**2**), e dos avanços já obtidos, seu mecanismo de ação em geral, e particularmente na DP, permanece obscuro.⁶² Em um estudo piloto aberto envolvendo 6 pacientes com quadro psicótico relacionado à DP, foram avaliados a eficácia, tolerabilidade e segurança da administração de CBD em doses flexíveis, iniciando com 150 mg/dia, por 4 semanas. Os resultados demonstraram a ausência de efeitos adversos durante o tratamento, sugerindo boa tolerância, além de eficácia e segurança.⁶⁰ Em outro estudo recente, envolvendo 21 portadores de DP, sem comorbidade psiquiátrica, realizado na Universidade Estadual de São Paulo (USP-RP), foi demonstrado um efeito significativo do CBD na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, quando tratados com 300 mg/dia de CBD durante 6 semanas.⁶² Além disso, outro estudo, utilizando células PC12 e a neurotoxina MPP⁺ mostrou que o CBD é capaz de proteger contra a morte celular e a perda de neuritos induzida por MPP⁺.⁶⁴

6.4. Doença de Alzheimer (DA)

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, sendo a idade é um dos seus principais fatores de risco.^{10,66-71}

A DA também é uma desordem neurodegenerativa multifatorial, caracterizada pela degradação de neurônios colinérgicos em muitas áreas do SNC, depósitos extracelulares de oligômeros de proteína β -amiloide (β A) e intracelulares de proteína τ (tau), além de dramática redução de neurotransmissores, especialmente a acetilcolina (ACh),⁶⁷ disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e neuroinflamação.^{71,72,75} Esta rede de alterações bioquímicas e fisiológicas acarreta na deterioração cognitiva progressiva, levando à alteração comportamental, da memória e do aprendizado, perda de consciência, incapacidade funcional e morte, sendo um dos grandes desafios em saúde pública deste século.^{61,68} A DA pode ser dita como precoce ou tardia, dependendo da faixa etária em que aparecem os primeiros sintomas. A DA precoce manifesta-se antes dos 60 anos, evolui rapidamente, e está relacionada a fatores genéticos, com a transmissão mendeliana autossômica dominante, mutação do gene APP⁶⁹ e preselininas (PSEN1 e PSEN2)⁶⁶ e estresse oxidativo.⁷⁰ Já a DA tardia, de ocorrência mais comum, ocorre após os 60 anos e está associada ao aumento da predisposição para a formação de placas senis e de emaranhados neurofibrilares no cérebro, com perdas de neurônios colinérgicos, redução de massa encefálica, dentre outras alterações do SNC.^{67,71} Estima-se que 95% dos pacientes sofrem com a DA tardia. No entanto a DA precoce é a forma mais grave, associada a uma taxa mais rápida de progressão e óbito, sendo ambas clinicamente indistinguíveis.⁶⁶ A DA apresenta três fases sintomatológicas distintas, com o paciente sendo acometido por lapsos esporádicos de memória, seguida de esquecimento de detalhes de eventos diários e de sua vida pregressa e, por último, passando a depender de cuidados permanentes, com dificuldade de comunicação e reconhecimento de familiares, evoluindo para total incapacidade funcional e morte.⁶⁷

Os estudos mais recentes apontam para um consenso de que a fisiopatologia da DA

está amplamente relacionada ao estresse oxidativo e à instalação de um processo neuroinflamatório.^{18,71,72} Atualmente, existem várias hipóteses para abordagens terapêuticas da DA. A primeira, e mais antiga, é a hipótese colinérgica, dada a importância da função colinérgica no aprendizado e memória, que estabelece como premissa o restabelecimento da função colinérgica pela inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), enzima responsável pela hidrólise fisiológica da ACh.⁷¹ A segunda, é a hipótese glutamatérgica, que estabelece como premissa o controle ou bloqueio da excitotoxicidade decorrente do excesso de glutamato como forma de intervenção nos distúrbios neurodegenerativos, a partir da modulação de uma série de receptores pós-sinápticos, incluindo o receptor NMDA, particularmente relacionado ao desbalanço do processo de memória e demência.^{70,71,73} A terceira hipótese, chamada de hipótese amiloide, se sustenta nos efeitos da acumulação extracelular maciça de agregados de proteína β A, considerado um evento crucial da instalação da DA.^{71,68} O ponto de partida seria a clivagem anormal do precursor de proteína amiloide (APP) por ação de secretases, liberando fragmentos insolúveis de 39-43 aminoácidos que formam depósitos extracelulares, tornando os neurônios vulneráveis à excitotoxicidade e apoptose, por uma ruptura da homeostase intracelular de Ca^{2+} , desencadeando uma série de eventos e fatores neurotóxicos como a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), de nitrogênio (e.g. NO) e citocinas, particularmente em áreas do hipocampo, amígdala e córtex frontal cerebral.^{61,69,70} Ademais, a hiperfosforilação da proteína tau, cuja função é estabilizar os microtúbulos dos axônios interneuronais,⁶⁷ resulta na desagregação da estrutura dos microtúbulos, com liberação intracelular de fragmentos proteicos insolúveis, levando à formação de neurofibrilas que alteram a comunicação interneuronal e corroboram a neuroinflamação e neurodegeneração.^{61,71}

Atualmente existem poucos fármacos no arsenal terapêutico da DA, com vários

candidatos sendo testados em diferentes fases clínicas quanto à sua eficácia e segurança, incluindo fármacos que possam promover o *clearance* das placas amiloides, imunoterapia com anticorpos de β A, anti-inflamatórios não-esteroidais e estatinas, dentre outros.^{70,74} O haloperidol (18, Figura 11) é um neuroléptico típico, que pode controlar a agressividade de pacientes com

DA, porém seu uso deve ser cauteloso devido a efeitos colaterais graves. Por outro lado, neurolépticos atípicos, a exemplo da olanzapina (21, Figura 12) são extensivamente usados, por causar menos reações adversas, e ter relativa eficácia no controle de sintomas psicológicos e comportamentais.⁵⁰

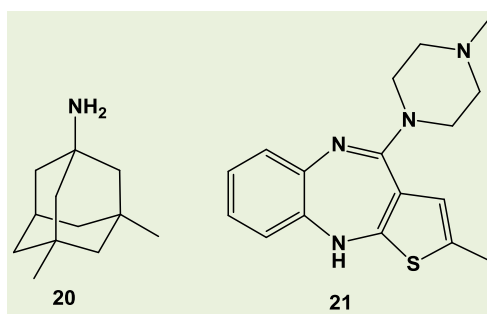


Figura 12. Estrutura química da memantina (20) e da olanzapina (21), um antagonista de NMDA e um neuroléptico atípico, utilizados na terapêutica da DP e da DA

Pela carência de fármacos seguros e eficazes na terapêutica da DA, e mais ainda de seus sintomas e manifestações secundárias, como ansiedade, depressão, psicose e alterações comportamentais, pesquisas recentes apontam o sistema endocanabinoide (SEC) como um novo alvo farmacoterapêutico potencial em várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA. Esta nova abordagem é reforçada por resultados do uso de canabinoides acarretando na redução do estresse oxidativo, da neuroinflamação e da apoptose causada por β A, com promoção de mecanismos de reparação intrínsecos do SNC.⁶¹ No entanto, a associação entre as alterações decorrentes da modulação de receptores CB1 e o desenvolvimento da DA é pouco clara e, muitas vezes contraditória, com evidências de que perturbações no SEC podem ser um fator de risco ou um biomarcador da DA.^{32,33} Em contrapartida, agonistas específicos de receptores CB2, tem despertado especial interesse, uma vez que este receptor não está associado a efeitos psicoativos, e sua ativação poderia implicar na redução de moléculas pró-inflamatórias

em resposta a estímulos deletérios e no controle da sobrevivência neural.⁷⁵

A produção de eicosanoides é um pré-requisito para a inflamação e a fosfolipase A2 (PLA₂) é uma enzima-chave, que inicia a cascata de ácido araquidônico (AA), levando à geração de múltiplos produtos eicosanoides durante o processo inflamatório agudo e crônico.⁷⁰ Neste sentido, Westlake e cols. investigaram a ligação *in vitro* de [³H] CP 55,940, um canabinoide sintético, em cérebros humanos *post-mortem*, normais, com DA e com outras formas de patologia cortical, demonstrando que houve uma redução de 37-45% de mediadores inflamatórios no hipocampo, 49% no caudado, e 20–24% na substância negra e no *globus pallidus* de cérebros com DA.⁷⁶ Outro estudo demonstrou que a expressão de CB1 no RNAm (RNA mensageiro) está alterada em ratos transgênicos (3xTgDA) em zonas cerebrais particularmente envolvidas em processos de aprendizagem e memória, onde o impacto da DA é mais proeminente.³² O papel do receptor CB2 na neuropatologia da DA foi evidenciado em estudos com camundongos transgênicos (J20 CNR2 – com

o receptor intacto e sem o receptor), em que CB2 está envolvido tanto na redução como na prevenção de depósitos de β A.³³ Em outro estudo com modelo experimental de DA em camundongos transgênicos (β APP/PS1), o ligante JW 133, um agonista específico de CB2, foi capaz de melhorar os sintomas cognitivos, reduzindo a neuroinflamação, o estresse oxidativo, a citotoxicidade de β A, a atividade de GSK3 β (do inglês *Glycogen Synthase Kinase 3 β*) e hiperfosforilação da tau.⁷⁵ Esposito e cols. comprovaram a capacidade do CBD em inibir a hiperfosforilação da proteína Tau em células neuronais PC12 estimuladas com β A, que é uma das características mais representativas da fisiopatologia da DA, porém o mecanismo molecular do efeito neuroprotetor induzido por CBD permanece desconhecido.⁶⁸

Os dados disponíveis na literatura sugerem que a função neuroprotetora do SEC é decorrente de uma variedade de mecanismos interconectados. Um exemplo disso, seria pela ativação do receptor CB1, em que a anandamida regularia positivamente a via Notch-1, via esta que desempenha um papel fundamental na neurogênese, na memória a longo prazo e no desenvolvimento neuronal, restabelecendo a neurodegeneração da DA e as alterações da memória.³² A abundância de receptores CB1 e suas interações com as redes neurais mais importantes poderia, pelo menos em parte, explicar o papel do SEC no processo de aprendizado, cognição e desempenho da memória. Os estágios de Braak são descrições de alterações anatómicas decorrentes da evolução da DA e revelam que alterações patológicas seguem um padrão neuroanatômico estereotípico complexo.⁷⁷⁻⁷⁹ O aparecimento progressivo de emaranhados neurofibrilares de proteína Tau começaria na região do córtex transentorrinal, atingindo, em seguida, a região do córtex entorrinal no estágio de Braak II, fase em que ainda os sintomas são indetectáveis. Nos estágios de Braak III e IV, as degenerações neurofibrilares atingem o hipocampo, mantendo-se ainda restritas às regiões límbicas. Nesta fase, surgem

manifestações clínicas de deficiência cognitiva e variações súbitas de personalidade, características incipientes da DA. Quando a fisiopatologia da DA atinge o estágio Braak V é que o indivíduo passa a manifestar as características sintomatológicas da DA, passando aos estágios finais quando se estabelece uma severa deficiência cognitiva, com difusão de neurofibrilas indiscriminadamente por todas as sub-regiões do córtex cerebral.⁷⁸⁻⁸⁰ Dados mais recentes sugerem que o SEC passe por uma reorganização molecular decorrente da DA, com aumento da sinalização em torno de regiões acometidas por depósitos de placas proteicas.⁸¹ Outros estudos indicam não haver alterações ou uma redução na densidade de receptores CB1 em doenças neurodegenerativas,^{79,82,83} o que mostra como as pesquisas ainda mostram resultados controversos em relação às alterações do SEC, especialmente dos receptores CB1, o que implica na necessidade de elucidação de muitos mecanismos e aspectos relacionados à fisiopatologia e da neuroanatomia de doenças como a DA. de muitas. Na tentativa de melhor compreender o papel dos receptores CB1 na DA, avaliando as mudanças na sua densidade no córtex pré-frontal, incluindo todos os estágios de Braak, foi realizado um estudo de rádio autografia com ¹²⁵I-SD-7015, um novo radio ligante agonista com alta afinidade por CB1.⁷⁸ Os resultados obtidos com pacientes terminais de AD mostraram uma redução na densidade de CB1 no córtex entorrinal, hipocampo, núcleo caudato, na parte medial do *globus pallidus* e na substância negra, porém sem alterações em algumas partes do córtex insular e temporal. Interessante notar que não foram obtidas evidências da redução da expressão de CB1 com as características neuropatológicas da DA. As conclusões preliminares sugerem que a perda de CB1, possivelmente, seja decorrente do envelhecimento normal, resultado em perda neuronal e redução na densidade sináptica. Além disso, foi observado um aumento expressivo na densidade de receptores CB1 no córtex pré-frontal em todos os estágios

neuropatológicos da DA em comparação com grupos controle. Aparentemente, ocorre uma supra regulação (do inglês, *up-regulation*) do sistema de receptores CB1 nos estágios iniciais da DA, seguido da diminuição da densidade destes receptores superexpressos no decorrer da doença, provavelmente intensificada pela neuroinflamação e pela degeneração primária de neurônios que contenham receptores canabinoides do subtipo 1.^{78,79} Apesar de não se ter informações mais precisas a respeito da relação entre mecanismos moleculares relacionados ao sistema endocanabinoide e a neuropatologia da DA, os dados disponíveis sugerem que, de fato, os receptores canabinoides podem ser considerados alvos terapêuticos ao desenvolvimento de fármacos contra doenças neurodegenerativas como a DA. Além disso, os possíveis efeitos neuroprotetores e antioxidantes do CBD (**2**), além de suas propriedades agonistas seletivas por CB2, além de outros canabinoides naturais e sintéticos não-seletivos, podem representar protótipos de novos ligantes interessantes para aplicação terapêutica em doenças neurodegenerativas com envolvimento do SEC, como a DA e DP, dentre outras.¹⁸

7. Conclusão

As doenças psíquicas e as neurodegenerativas representam grandes desafios à medicina moderna, sobretudo à práticas terapêuticas mais efetivas, seguras e que possam representar real chance de cura. O estilo de vida moderno, com maior expectativa de vida se contraponto a uma maior incidência de estresse, de incertezas individuais e maior vulnerabilidade emocional talvez sejam os fatores externos mais relevantes para o avanço da incidência de distúrbios psíquicos e demências ligadas à longevidade, como a DA e DP. O arsenal terapêutico disponível não é capaz de oferecer cura e nem, se mostrado suficientemente seguro e eficiente no

controle destas patologias, com muitos efeitos adversos. A complexidade destas doenças do SNC, relacionada à participação de diversas vias de sinalização interconexas, muitas ainda obscuras, vem norteando mudanças de paradigma nas estratégias terapêuticas e, por consequência, no desenho de novos fármacos, capazes de alcançarem concomitantemente múltiplos alvos, ou explorarem novos alvos moleculares. Neste cenário, o sistema endocanabinoide surge como uma nova alternativa de inovação na busca por ligantes seletivos e capazes de modular vias alternativas envolvidas no processo de controle excitatório do SNC, bem como na proteção neuronal, do restabelecimento de conexões interneurais e na correção de desregulações na sinalização de processos neuroinflamatórios e anormalidades fisiológicas associadas à cognição, memória, aprendizado e aptidões funcional e psíquica.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, CAPES, FAPEMIG, FINEP e ao INCT-INOVAR pelo suporte financeiro e bolsas concedidas.

Referências Bibliográficas

- ¹ Robison, R.; *O grande livro da Cannabis*, 1^o ed., Vermont, EUA, **1999**.
- ² Ribeiro, J. A. C. Dissertação de mestrado, Universidade Fernando Pessoa, 2014. [[Link](#)]
- ³ Burstein, S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 1377. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Schier, A. R. M.; Ribeiro, N. P. O.; Silva, A. C. O.; Hallak, J. E. C.; Crippa, J. A.; Nardi, A. E.; Zuardi, A. W. Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **2012**, *34*, 104. [[CrossRef](#)]

- ⁵ Cilio, M. R.; Thiele, E. A.; Devinsky, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* **2014**, *55*, 787. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶ Pamplona, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis. *Revista da Biologia* **2014**, *13*, 28. [[CrossRef](#)]
- ⁷ Benbadis, S. R.; Sanchez-Ramos, J.; Bozorg, A.; Giarratano, M.; Kalidas, K.; Katzin, L.; Robertson, D.; Vu, T.; Smith, A.; Zesiewicz, T. Medical marijuana in neurology. *Expert Review of Neurotherapeutics*. **2014**, *14*, 1453. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸ Matos, R. L. A.; Spinola, L. A. ; Barboza, L. L.; Garcia, D. R.; França, T. C. C.; Affonso, R. S. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Revista Virtual Química*. **2017**, *9*, no prelo. [[Link](#)].
- ⁹ Rosenberg, E. C.; Tsien, R. W.; Whalley, B. J.; Devinsky, O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. **2015**, *12*, 747. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ Hill, A. J.; Williams, C. M.; Whalley, B. J.; Stephens, G. J. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics* **2012**, *133*, 79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹ Long, L. E.; Malone, D. T.; Taylor, D. A. The pharmacological actions of cannabidiol. *Drugs Future* **2005**, *30*, 747. [[CrossRef](#)]
- ¹² Schubart, C. D.; Sommer, I. E. C.; Fusar-Poli, P.; de Witte, L.; Kahn, R. S.; Boks, M. P. M. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Eur. Neuropsychopharmacology* **2014**, *24*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Lohar, V.; Rathore, A. S. Cannabinoids : Pharmacological profile of promising molecules. *Phytopharmacology* **2013**, *4*, 41. [[Link](#)]
- ¹⁴ Gontijo, C.; Castro, G. L.; Castro, A. D. De. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. *REFACER* **2016**, *5*, 1. [[Link](#)]
- ¹⁵ Fonseca, B. M.; Costa, M. A.; Almada, M.; Soares, A.; Correia-da-Silva, G.; Teixeira, N. A. O Sistema Endocannabinóide – uma perspectiva terapêutica The Endocannabinoid system - a therapeutic perspective. *Acta Farmaceutica Portuguesa*. **2013**, *2*, 97. [[Link](#)]
- ¹⁶ Castillo, P. E.; Younts, T. J.; Chávez, A. E.; Hashimoto, Y. Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron* **2012**, *76*, 70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Grim, T. W.; Morales, A. J.; Gonek, M. M.; Wiley, J. L.; Thomas, B. F.; Endres, G. W.; Selley, D. E.; Negus, S. S.; Lichtman, A. H.; Commonwealth, V.; Virginia, T. W. G. Stratification of Cannabinoid 1 Receptor (CB 1 R) Agonist Efficacy : Manipulation of CB 1 R Density through Use of Transgenic Mice Reveals Congruence between In Vivo and In Vitro Assays s. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* **2016**, *359*, 329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Zuardi, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. **2008**, *30*, 271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Hofmann, M. E.; Frazier, C. J. Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: Potential and challenges for improved therapeutic intervention. *Experimental Neurology* **2013**, *244*, 43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Benito, C.; Tolón, R. M.; Castillo, A. I.; Ruiz-Valdepeñas, L.; Martínez-Orgado, J. A.; Fernández-Sánchez, F. J.; Vázquez, C.; Cravatt, B. F.; Romero, J. β -Amyloid exacerbates inflammation in astrocytes lacking fatty acid amide hydrolase through a mechanism involving PPAR- α , PPAR- γ and TRPV1, but not CB1 or CB2 receptors. *British Journal of Pharmacology* **2012**, *166*, 1474. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Patil, K. R.; Goyal, S. N.; Sharma, C.; Patil, C. R.; Ojha, S. Phytocannabinoids for Cancer Therapeutics: Recent Updates and Future Prospects. *Currently Medical Chemistry* **2015**, *22*, 3472. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Grotenhermen, F.; Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics* **2003**, *42*, 327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Pernoncini, K. V. Usos Terapêuticos Potenciais Do Canabidiol Obtido Da Cannabis

sativa. *Revista UNINGÁ Review* **2014**, *20*, 101. [\[Link\]](#)

²⁴ Pertwee, R. G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology and Therapeutics* **1997**, *74*, 129. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

²⁵ Lutz, B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochemical Pharmacology* **2004**, *68*, 1691. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

²⁶ Ashton, J. Emerging treatment options for spasticity in multiple sclerosis – clinical utility of cannabinoids. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* **2011**, *1*, 15. [\[CrossRef\]](#)

²⁷ Grotenhermen, F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuroendocrinology Letters* **2004**, *25*, 14. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

²⁸ Devinsky, O.; Cilio, M. R.; Cross, H.; Fernandez-Ruiz, J.; French, J.; Hill, C.; Katz, R.; Di Marzo, V.; Jutras-Aswad, D.; Notcutt, W. G.; Martinez-Orgado, J.; Robson, P. J.; Rohrback, B. G.; Thiele, E.; Whalley, B.; Friedman, D. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* **2014**, *55*, 791. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

²⁹ Campos, A. C.; Fogaça, M. V.; Sonogo, A. B.; Guimarrães, F. S. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Research* **2016**, *112*, 119. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³⁰ Fernández-Ruiz, J.; Sagredo, O.; Pazos, M. R.; García, C.; Pertwee, R.; Mechoulam, R.; Martínez-Orgado, J. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: Important new clinical applications for this phytocannabinoid. *British Journal of Clinical Pharmacology* **2013**, *75*, 323. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³¹ O'Sullivan, S. E. An update on PPAR activation by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*. **2016**, *173*, 1899. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³² Bedse, G.; Romano, A.; Cianci, S.; Lavecchia, A. M.; Lorenzo, P.; Elphick, M. R.;

Laferla, F. M.; Vendemiale, G.; Grillo, C.; Altieri, F.; Cassano, T.; Gaetani, S. Altered expression of the CB1 cannabinoid receptor in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. **2014**, *40*, 701. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³³ Koppel, J.; Vingtdeux, V.; Marambaud, P.; D'Abramo, C.; Jimenez, H.; Stauber, M.; Friedman, R.; Davies, P. CB2 receptor deficiency increases amyloid pathology and alters tau processing in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular Medicine*. **2014**, *20*, 29. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³⁴ Rinaldi-Carmona, M.; Barth, F.; Millan, J.; Derocq, J. M.; Casellas, P.; Congy, C.; Oustric, D.; Sarran, M.; Bouaboula, M.; Calandra, B.; Portier, M.; Shire, D.; Breliere, J. C.; Le Fur, G. L. SR 144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1998**, *284*, 644. [\[PubMed\]](#)

³⁵ Reddy, D. S.; Golub, V. M. The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2016**, *357*, 45. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³⁶ Zuardi, A. W.; Crippa, J. A. S.; Hallak, J. E. C.; Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **2006**, *39*, 421. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³⁷ Mechoulam, R.; Shvo, Y. Hashish—I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2073. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³⁸ Jones, N. A.; Glyn, S. E.; Akiyama, S.; Hill, T. D. M.; Hill, A. J.; Weston, S. E.; Burnett, M. D. A.; Yamasaki, Y.; Stephens, G. J.; Whalley, B. J.; Williams, C. M. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure* **2012**, *21*, 344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³⁹ Renard, J.; Loureiro, M.; Rosen, L. G.; Zunder, J.; de Oliveira, C.; Schmid, S.; Rushlow, W. J.; Laviolette, S. R. Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the

- Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. *The Journal of Neuroscience* **2016**, *36*, 5160. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁰ Consroe, P.; Martin, A.; Singh, V. Antiepileptic potential of cannabidiol analogs. *Journal Clinical Pharmacology* **1981**, *21*, 428S. [PubMed]
- ⁴¹ Pop, E. Cannabinoids, endogenous ligands and synthetic analogs. *Current Opinion in Chemical Biology* **1999**, *3*, 418. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴² Deiana, S. Medical use of cannabis. Cannabidiol: A new light for schizophrenia. *Drug Testing and Analysis* **2013**, *5*, 46. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ Zuardi, A. W.; Crippa, J. A. S.; Hallak, J. E. C. Cannabis sativa: A planta que pode produzir efeitos indesejáveis e também tratá-los. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **2010**, *32*, 6. [CrossRef]
- ⁴⁴ Cordeiro Pedrazzi, J. F.; De Castro Issy Pereira, A. C.; Gomes, F. V.; Del Bel, E. Perfil antipsicótico do canabidiol. *Medicina (Ribeirão Preto)*. **2014**, *47*, 112. [Link]
- ⁴⁵ Szaflarski, J. P.; Martina Bebin, E. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy - From receptors to clinical response. *Epilepsy Behavior* **2014**, *41*, 277. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁶ Leo, A.; Russo, E.; Elia, M. Cannabidiol and epilepsy: Rationale and therapeutic potential. *Pharmacology Research* **2016**, *107*, 85. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁷ Gordhandas, C. Dissertação de Mestrado, Universidade do Algarve, 2014. [Link]
- ⁴⁸ Bisogno, T.; Hanusae, L. R.; De Petrocellis, L.; Tchilibon, S.; Ponde, D. E.; Brandi, I.; Moriello, A. S.; Davis, J. B.; Mechoulam, R.; Marzo, V. Di Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology* **2001**, *134*, 845. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁹ Sítio do Department of Health Statistics and Information Systems. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods_2000_2011.pdf?ua=1> Acesso em: 22 de março de 2017.
- ⁵⁰ Schyf, C. J. V. Psychotropic Drug Development Strategies that Target Neuropsychiatric Etiologies in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Drug Development Research* **2016**, *77*, 458. [CrossRef] [PubMed].
- ⁵¹ Ibeas, B. C; Chen, T.; Nunn, A. V.; Bazilot, M.; Dallas, M.; Whalley, B. J. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* **2015**, *12*, 699. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵² Stella, F.; Pereira, M. E. C.. Semiologia e características clínicas das crises pseudo-epilépticas. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental* **2003**, *6*, 109. [Link]
- ⁵³ Sítio da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos/neurologia_resumo_crise_epiletica_epilepsia_TSRS.pdf>. Acesso em: 07 Agosto 2017.
- ⁵⁴ Sítio da GW pharmaceuticals. Disponível em <<http://dev-gwpharma.pantheonsite.io/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex>>. Acesso em: 10 abril 2017.
- ⁵⁵ Sítio da GW pharmaceuticals. Disponível em <<http://dev-gwpharma.pantheonsite.io/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epidiolex>>. Acesso em: 10 abril 2017.
- ⁵⁶ Iseger, T. A.; Bossong, M. G. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophrenia Research* **2015**, *162*, 153. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁷ Milelli, A.; Turrini, E.; Catanzaro, E.; Maffei, F.; Fimognari, C. Perspectives in Designing Multifunctional Molecules in Antipsychotic Drug Discovery. *Drug Development Research* **2016**, *443*, 437. [CrossRef] [PubMed]

- ⁵⁸ Zuardi, A. W.; Hallak, J. E.; Dursun, S. M.; Morais, S. L.; Faria Sanches, R.; Musty, R. E.; Crippa, J. A. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* **2006**, *20*, 683. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Campos, H. C.; da Rocha, M. D.; Viegas, F. P. D.; Nicastro, P. C.; Fossaluzza, P. C.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Viegas, C. J. The role of natural products in the discovery of new drug candidates for the treatment of neurodegenerative disorders I: Parkinson's disease. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* **2011**, *10*, 239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁰ Zuardi, W.; Crippa, J. S.; Hallak, J. E. C.; Pinto, J. P.; Chagas, M. H. N.; Rodrigues, G. G. R.; Dursun, S. M.; Tumas, V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology* **2009**, *23*, 979. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶¹ Suero-García, C.; Martín-Banderas, L.; Holgado, M. Á. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica* **2015**, *56*, 77. [[CrossRef](#)]
- ⁶² Chagas, M. H.; Zuardi, A. W.; Tumas, V.; Pena-Pereira, M. A.; Sobreira, E. T.; Bergamaschi, M. M.; dos Santos, A. C.; Teixeira, A. L.; Hallak, J. E.; Crippa, J. A. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology* **2014**, *28*, 1088. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶³ Wittmann, M.; Bengtson, C. P.; Bading, H. Extrasynaptic NMDA receptors: mediators of excitotoxic cell death. *Pharmacology of Cerebral Ischemia* **2004**, 253. [[Link](#)]
- ⁶⁴ Santos, N. A. G.; Martins, N. M.; Sisti, F. M.; Fernandes, L. S.; Ferreira, R. S.; Queiroz, R. H. C.; Santos, A. C. The neuroprotection of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. *Toxicology in Vitro* **2015**, *30*, 231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁵ Chen, H. S.; Pellegrini, J. W.; Aggarwal, S. K.; Lei, S. Z.; Warach, S.; Jensen, F. E.; Lipton, S. a Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *Journal of Neuroscience* **1992**, *12*, 4427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁶ Reitz, C.; Brayne, C.; Mayeux, R. Reviews epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* **2011**, *7*, 137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- ⁶⁷ Viegas, F. P. D.; Simões, M. C. R.; Da Rocha, M. D.; Castelli, M. R.; Moreira, M. S.; Junior, C. V. Doença de alzheimer: Caracterização, evolução e implicações do processo neuroinflamatório. *Revista Virtual de Química* **2011**, *3*, 286. [[CrossRef](#)].
- ⁶⁸ Esposito, G.; De Filippis, D.; Carnuccio, R.; Izzo, A. A.; Iuvone, T. The marijuana component cannabidiol inhibits β -amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/ β -catenin pathway rescue in PC12 cells. *Journal of Molecular Medicine* **2006**, *84*, 253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁹ Yamamoto, S.; Wajima, T.; Hara, Y.; Nishida, M.; Mori, Y. Transient receptor potential channels in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* **2007**, *1772*, 958. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁰ da Rocha, M. D.; Viegas, F. P. D.; Campos, H. C.; Nicastro, P. C.; Fossaluzza, P. C.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Viegas, C. The role of natural products in the discovery of new drug candidates for the treatment of neurodegenerative disorders II: Alzheimer's disease. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* **2011**, *10*, 251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ De Falco, A.; Cukierman, D. S.; Hauser-Davis, R. A.; Rey, N. A. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova* **2016**, *39*, 63. [[CrossRef](#)]
- ⁷² Dias, K. S. T.; de Paula, C. T.; Riquiel, M. M.; Lago, S. T.; Costa, K. C. M.; Vaz, S. M. ; Machado, R. P. ; Lima, L. M. S. ; Viegas Junior, C. Aplicações Recentes da Abordagem de Fármacos Multialvo para o Tratamento da

- Doença de Alzheimer. *Revista Virtual de Química* **2015**, *7*, 609. [[CrossRef](#)]
- ⁷³ Reisberg, B.; Doody, R.; Stoffler, A.; Schmitt, F.; Ferris, S.; Mobius, H. J. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* **2003**, *348*, 1333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁴ Kumar, A.; Singh, A.; Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacology Reports* **2015**, *67*, 195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁵ Aso, E.; Juvés, S.; Maldonado, R.; Ferrer, I. CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates alzheimer-like phenotype in ABPP/PS1 mice. *Journal of Alzheimer's Disease* **2013**, *35*, 847. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁶ Westlake, T. M.; Howlett, C.; Bonner, T. I.; Matsuda, L.; Herkenham, M. Cannabinoid Receptor-Binding and Messenger-Rna Expression in Human Brain - an in-Vitro Receptor Autoradiography and in-Situ Hybridization Histochemistry Study of Normal Aged and Alzheimers Brains. *Neuroscience* **1994**, *63*, 637. [[PubMed](#)]
- ⁷⁷ Braak, H.; Braak, E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* **1991**, *82*, 239. [[PubMed](#)]
- ⁷⁸ Nelson, P. T.; Braak, H.; Markesbery, W. R. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* **2009**, *68*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁹ Farkas, S.; Nagy, K.; Palkovits, M.; Kovács, G. G.; Jia, Z.; Donohue, S.; Pike, V.; Halldin, C.; Máthé, D.; Harkany, T.; Gulyás, B.; Csiba, L. [¹²⁵I]SD-7015 reveals fine modalities of CB₁ cannabinoid receptor density in the prefrontal cortex during progression of Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* **2012**, *60*, 286. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁰ Newell, K. L.; Hyman, B. T.; Growdon, J. H. Application of the National Institute on Aging (NIA)–Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* **1999**, *58*, 1147. [[PubMed](#)]
- ⁸¹ Mulder, J.; Zilberter, M.; Pasquaré, S. J.; Alpár, A.; Schulte, G.; Ferreira, S. G.; Köfalvi, A.; Martín-Moreno, A. M.; Keimpema, E.; Tanila, H.; Watanabe, M.; Mackie, K.; Hortobágyi, T.; de Ceballos, M. L.; Harkany, T. Molecular reorganization of endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease. *Brain* **2011**, *134*, 1041. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸² Micale, V.; Mazzola, C.; Drago, F. Endocannabinoids and neurodegenerative diseases. *Pharmacological Research* **2007**, *56*, 382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸³ Silverdale, M. A.; McGuire, S.; McInnes, A.; Crossman, A. R.; Brotchie, J. M. Striatal cannabinoid CB1 receptor mRNA expression is decreased in the reserpine-treated rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology* **2001**, *169*, 400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]