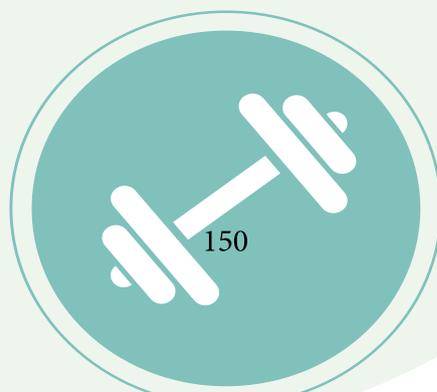




Capítulo



**A NEUROPROTEÇÃO CAUSADA PELOS FITO-
CANABIDIÓIDES, SEUS EFEITOS E SUA APLI-
CABILIDADE NO BRASIL**



A NEUROPROTEÇÃO CAUSADA PELOS FITOCANABIDIÓIDES, SEUS EFEITOS E SUA APLICABILIDADE NO BRASIL

THE NEUROPROTECTION CAUSED BY PHYTOCANABINOIDS, THEIR EFFECTS AND THEIR APPLICABILITY IN BRAZIL

Maria Eduarda Serafim Crispim¹

Juliana de Ávila Lins da Cunha Lima²

Gabriela Braga Santos³

Flaviana Ribeiro Coutinho de Mendonça Furtado⁴

Beatriz Ribeiro Coutinho de Mendonça Furtado⁵

Resumo: Introdução: O sistema endocanabinóide é composto pelos receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2, seus agonistas endógenos, os endocanabinoides anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Pressupõe-se que o 2-AG seja o receptor de ligação dos canabidióides ao Sistema Nervoso Central. O CB1 inibe a liberação de GABA e glutamato dos terminais pré-sinápticos, sendo responsável pela capacidade de modular a neurotransmissão, como um mecanismo de neuroproteção do CB1 contra a excitotoxicidade. Esta ação, fornece uma boa justificativa para tais mecanismos serem investigados como alvos terapêuticos doenças neurodegenerativas graves, incluindo doença de Alzheimer, doença de Huntington, e doença de Parkinson. Desenvolvimento: O canabidiol está mais relacionado a atividade neuroprotetora, tolerável em doses mais altas e menos riscos cardiovasculares e psicoló-

1 Graduação em Medicina pelo Faculdades de Medicina Nova Esperança

2 Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE

3 Medicina da UNIFACISA

4 Faculdades de Medicina Nova Esperança

5 Graduação em Odontologia pelo Centro Universitário de João Pessoa



gicos, o THC aos efeitos psicotrópicos, visto que há medicações que contêm as duas substâncias, deve-se haver um controle da sua prescrição e um cuidado com a automedicação. Considerações Finais: Sabe-se do efeito neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante do canabidióide e também do THC. Entretanto, apesar do valor medicinal, mais estudos precisam ser feitos, devendo haver um maior rigor sobre composição e concentrações, devido ao alto poder de interação com outras substâncias e seu poder tóxico quando usado erroneamente.

Palavras-chave: Fitocanabidióides; Neuroproteção; Sistema endocanabidióide.

Abstract: Introduction: The endocannabinoid system is composed of cannabinoid receptors type 1 (CB1) and type 2, their endogenous agonists, anandamide endocannabinoids and 2-araquidonoilglycerol (2-AG). It is assumed that 2-AG is the binding receptor of cannabidioids to the Central Nervous System. CB1 inhibits the release of GABA and glutamate from pre-synaptic terminals, being responsible for the ability to modulate neurotransmission as a mechanism of neuroprotection of CB1 against excitotoxicity. This action provides a good justification for such mechanisms to be investigated as therapeutic targets for severe neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Parkinson's disease. Development: Cannabidiol is more related to neuroprotective activity, tolerable at higher doses and less cardiovascular and psychological risks, THC to psychotropic effects, since there are medications that contain both substances, there should be a control of its prescription and care for self-medication. Final Considerations: Although we know that cannabidiol has an impact and medicinal value, more studies need to be done, and there should be greater rigor on composition and concentrations, due to the high power of interaction with other substances and their toxic power when used erroneously. Finally, it is known of its beneficial potential for various neurodegenerative diseases.



Keywords: Phytocannabinoids, Neuroprotection, Endocannabinoid System.

INTRODUÇÃO

O sistema endocanabinoide compreende os receptores canabinóides tipo 1(CB1) e tipo 2 (CB2), seus agonistas endógenos, os endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), além das proteínas responsáveis por sua absorção, síntese e degradação. Tais substâncias são derivadas do ácido araquidônico (BHATIA-DEY, Naina; HEINBOCKEL, Thomas, 2020). Todavia, AEA e 2-AG são sintetizados, transportados e inativados nos respectivos tecidos-alvo de maneira discrepante. AEA é catalisada a partir de N -acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) por fosfolipase D específica de NAPE (NAPE-PLD) ou por outras vias menos relevantes. Já o 2-AG é produzido a partir do diacilglicerol (DAG) por DAG lipase (DAGL). Da mesma maneira, acontece com a inativação hidrolítica, a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) é para AEA, e monoacilglicerol lipase (MAGL) relacionado ao 2-AG. O nível basal de 2-AG é aproximadamente 1000 vezes maior do que AEA no cérebro. Portanto, propõe-se que o 2-AG seja o ligante endógeno primário para os receptores canabinóides no Sistema Nervoso Central (ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra, 2018). Os receptores canabinóides, de forma geral, são ligados à hiperpolarização da membrana. Como consequência, diminui a probabilidade de liberação do neurotransmissor do terminal pré-sináptico, caracterizando-os como mensageiros retrógrados. Dessa forma, ocorre um mecanismo de feedback inibitório para regular a liberação de neurotransmissores no cérebro (BHATIA-DEY, Naina; HEINBOCKEL, Thomas, 2020). Mas, isso não exclui que não estejam presentes em locais pós-sinápticos (ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra, 2018). Ademais, estudos de imagem do encéfalo humano indicam que o sistema endocanabinoide participa em vários níveis na interrupção dos processos emocionais, bem como nas funções executivas (BHATIA-DEY, Naina; HEINBOCKEL, Thomas, 2020).

O CB1, embora amplamente expresso em muitos órgãos, têm sua maior expressão no cére-



bro, onde modula funcionalmente a liberação de neurotransmissores, sendo indicado que possui papel significativo (ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra, 2018). Tal receptor é expresso no cérebro, nos músculos esqueléticos, no fígado e nas células das ilhotas pancreáticas, onde está envolvido no metabolismo (ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra, 2018). O CB2 foi identificado expresso no testículo e em níveis mais baixos nas regiões de recompensa do cérebro, no baço e em níveis mais baixos no cérebro, além de imunomodulação e efeitos antiinflamatórios relacionados à cannabis (ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra, 2018). Apesar de menor em relação ao CB1, é inegável que o CB2 desempenha um papel ativo nas atividades neurológicas, como nocicepção e dependência de drogas. Além disso, estudos recentes descobriram a presença intracelular do CB2 em neurônios piramidais do córtex pré-frontal onde ele modula a excitabilidade neuronal. Os dois endocanabinoides bem caracterizados possuem também propriedades distintas. AEA acaba sendo um agonista de CB1 de alta afinidade e quase inativo no CB2-R; enquanto o 2-AG atua como um agonista completo em ambos os receptores com afinidade moderada a baixa 4. Curiosamente, foi relatado que tanto AEA quanto 2-AG interagem com vários receptores. Embora AEA e 2-AG tenham diferenças significativas na seletividade do receptor, ambos os endocanabinóides são produzidos sob demanda, em resposta ao aumento da concentração intracelular de Cálcio (ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra, 2018).

No SNC, regiões com maior presença de CB1 incluem bulbo olfatório, hipocampo, gânglios da base e cerebelo. Com expressão moderada, CB1 é encontrado no córtex cerebral, septo, amígdala, hipotálamo e partes do tronco cerebral e do corno dorsal da medula espinhal. Além dos neurônios, o CB1 é expresso, embora em uma extensão muito menor, em astrócitos, oligodendrócitos e micróglia, onde foi demonstrado que medeia a transmissão (ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra, 2018). Foi descoberto que o CB1 inibe a liberação de GABA e glutamato dos terminais pré-sinápticos, o que confere ao CB1 a capacidade de modular a neurotransmissão. Isso foi proposto como um mecanismo subjacente plausível de neuroproteção mediada por CB1 contra a excitotoxicidade, um processo patológico proeminente de muitos distúrbios neurológicos, incluindo epilepsia e doenças neurodege-



nerativas. Esta ação, fornece uma boa justificativa para tais mecanismos serem investigados como alvos terapêuticos doenças neurodegenerativas graves, incluindo doença de Alzheimer , doença de Huntington, e doença de Parkinson (ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra, 2018).

A palavra “canabinoides” se refere a um grupo heterogêneo de compostos classificados em três grupos principais: endógenos, sintéticos e fitocanabinoides, estes são derivados da planta *Cannabis sativa*. A planta produz mais de 113 tipos canabinóides, mas os mais estudados e conhecidos são: 9-tetrahydrocannabinol (THC), responsável por seus principais efeitos psicoativos, e canabidiol (CBD) que é o principal composto não psicotomimético, responsável pela parte de recompensa e euforia, não sendo ligado ao receptor CB1 (BRUCKI, Sonia Maria Dozzi et al, 2021).

A história da planta *Cannabis sativa* e seu uso remonta a cerca do terceiro milênio aC na história escrita, tendo origem na Ásia, pertencente à família Cannabaceae e, de acordo com estudos paleobotânicos, possivelmente a cerca de 12 milênios atrás. Inicialmente, ela foi utilizada na China, há cinco mil anos, para tratar doenças como malária, tuberculose, epilepsia e doenças reumáticas. A planta tem sido apreciada por seus diversos usos, como fibra, corda, tecido, papel, comida, medicina, religião e recreação (BRUCKI, Sonia Maria Dozzi et al, 2021). Hoje em dia, o potencial terapêutico dos fitocanabinóides e extratos exclusivos de *Cannabis sativa* tem sido o foco de interesse de vários grupos de pesquisa em todo o mundo. Os últimos relatórios científicos abriram o potencial de uso terapêutico dos principais compostos de *C. sativa*, como tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) (OŹAROWSKI, Marcin et al, 2021). Os fitocanabinóides por si só possuem grande potencial como alvos de drogas. Excluindo o THC, todos os fitocanabinóides identificados até agora são não psicoativos, tornando-os uma escolha mais segura e para pesquisa de novas drogas. A atividade dos efeitos farmacológicos do CBD no SNC ainda não é completamente definida. Porém, trabalhos científicos recentes e antigos sobre a aplicação de constituintes derivados de cannabis em diferentes distúrbios neurológicos, mostram o importante papel no SNC.

Em setembro de 2008, o Brasil estava no ranking de pesquisas do canabidiol (CBD), o que



que auxiliou para que em 2014, o Conselho Federal de Medicina, avaliasse a segurança e eficácia da substância a fim de regulamentar compassivamente o uso após requisição médica junto a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), a qual é responsável pelo registro, importação e autorização de mercado de produtos, para que assim houvesse acompanhamento junto ao órgão, para crianças e adolescentes com epilepsia refratária. Dessa forma, seria solicitada a importação e posterior tratamento. Não foi um produto liberado no Brasil, porém, o profissional de saúde se responsabiliza pelos eventuais contratempos. Em setembro deste mesmo ano, houve a discussão sobre as proscricões do CBD, e devido a forma estabelecida pela ANVISA, o medicamento foi liberado sem demanda judicial, obedecendo as normas da Agência. Após, em 2015, uma garota apresentar quadro refratário aos tratamentos convencionais de epilepsia, obteve notória melhora depois do uso do canabidiol, houve uma procura em alta demanda de pessoas com doenças crônicas do sistema nervoso central e busca pelo conhecimento e benefícios medicinais que ele poderia trazer. (OŻAROWSKI, Marcin et al, 2021)

Em 2016, foi possibilitado o registro no Brasil, após a diretoria da ANVISA ter aprovado com unanimidade a lista de medicamentos à base de Cannabis sativa, o que permitiu que pacientes diagnosticados com doenças do Sistema Nervoso Central pudessem ter acesso a essa substância com mais facilidade. (OŻAROWSKI, Marcin et al, 2021) Atualmente, em junho de 2021, entrou novamente em discussão sobre a legalização do plantio para fins medicinais e científico da Cannabis sativa, o qual foi aprovada na Câmara dos Deputados, permitindo que apenas pessoas jurídicas, como empresas, associação de pacientes e entre outros pudessem cultivar, mas ainda assim, necessitando da autorização junto a ANVISA (projeto de Lei 399/15), não sendo permitindo ainda o cultivo individual 8.

O objetivo do artigo foi realizar uma revisão de literatura acerca de resultados obtidos com o uso do Canabidiol no retardo e na prevenção da neurodegeneração para elucidar informações atualizadas sobre o efeito neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante, de acordo com seu mecanismo de ação. Além disso, discutir a aplicabilidade do uso do CBD, tendo em vista seus efeitos colaterais e tóxicos, e o cenário legislativo atual do Brasil.



DESENVOLVIMENTO

O estudo presente trata-se de revisão integrativa, desenhada para identificar estudos que analisaram o efeito neuro protetor dos fitocanabidioides, com foco no canabidiol, além da segurança para o uso de tais substâncias. Para constituição da amostra, como critérios de elegibilidade foram incluídos: revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, revisões bibliográficas. As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed , SciELO (Scientific Eletronic Library Online), Google Acadêmico por meio de dois autores independentes [J. A. L. C. L.] e [M. E. S. C.]. A busca foi realizada em outubro de 2021, utilizou-se os seguintes descritores em saúde: “fitocanabidioides”, “neuroproteção”, “segurança de medicamentos”, “sistema endocanabidoide”. Foram realizados cruzamentos específicos para cada base de dados, sendo os operadores booleanos [AND],[OR],[NOT]. Posteriormente foram adicionados trabalhos segundo a técnica de snowballing. Além disso, foi pesquisado como a legislação brasileira entende, até o momento, o uso medicinal dos fitocanabidioides por meio do site oficial da Câmara dos Deputados. A seleção dos estudos e a expressão de dados foram realizadas pelos autores que realizaram as buscas de forma autônoma, sendo que um terceiro revisor [F. R. C. M. F.] foi solicitado para eventuais divergências. Com isso, os autores realizaram a seleção por meio da leitura minuciosa de títulos e resumos, de modo que, foram para a seleção final os materiais que atenderam aos critérios de elegibilidade supracitados. As referências revisadas e incluídas nesta revisão foram analisadas com a finalidade de verificar a existência de potenciais estudos não identificados nas buscas às bases de dados eletrônicas selecionadas. Foram selecionadas 13 produções científicas para referência ao objeto de estudo, as quais foram lidas e revisadas integralmente.

A atividade química do canabidiol é baseada nas ligações de hidrogênio, o CBD tem afinidade com aminoácidos (incluindo treonina, tirosina, ácido glutâmico, glutamina) (OŻAROWSKI, Marcin et al, 2021). Ele é bastante lipofílico, o que demonstra afinidade pelo tecido adiposo e permite



posterior circulação sanguínea, podendo se dividir e difundir em membranas celulares sem armazenamento em vesículas, o que o torna capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. O CBD tem uma baixa afinidade para os receptores canabinóides, sendo um modulador alostérico não competitivo negativo de CB1 e capaz de reduzir a eficácia e a potência do THC, bloquear os efeitos psicotrópicos e atenuar os efeitos ansiogênicos causados por altas doses de THC. Dessa forma, essas propriedades têm o potencial de evitar efeitos adversos no sistema nervoso central e periférico provocados por ligantes convencionais. Um estudo evidenciou que o CBD tem 74,5% de afinidade para CB2 em relação a CB1 (DI MARZO, Vincenzo; PISCITELLI, Fabiana, 2015). Foi visto que o CBD também é um inibidor moderado da hidrólise da anandamida por FAAH, com isso, uma consequência das descobertas acima é que os canabinóides vegetais também podem afetar os níveis endocanabinoides nos tecidos (HUESTIS, Marilyn A. et al, 2019). As atividades farmacológicas do CBD também foram relatadas como relacionadas a diversos mecanismos além dos receptores canabinóides tipo 1 e 2 (DI MARZO, Vincenzo; PISCITELLI, Fabiana, 2015)

A propriedade neuroprotetora CBD parece estar relacionada à ativação de receptores de alguns subtipos de receptores serotonina (5-HT), que estão localizados em membranas pré e pós-sinápticas em várias regiões cerebrais. Um estudo corroborou com essa atividade descrita, de maneira que mostra que o efeito do CBD foi bloqueado por um antagonista seletivo do receptor 5-HT_{1A}. Sabe-se também que a disfunção mitocondrial pode levar a uma neurodegeneração como consequência do acúmulo de ferro e o CBD, curiosamente, conseguiu reverter as alterações causadas por esse excesso, promovendo a sobrevivência dessas células neuronais. A atividade anti-inflamatória e antioxidante do canabidiol parece estar envolvida por esse processo neurodegenerativo (CASSANO, Tommaso et al, 2020). Além disso, Huestis et al. (2019) fala que o CBD também aumenta a transmissão serotoninérgica e glutamatérgica por meio de uma modulação alostérica positiva dos receptores de serotonina 5-HT_{1A}.

Estudos indicam que o CBD é capaz de impedir o desenvolvimento de placas amiloides e



hiperfosforilação da proteína tau, na Doença de Alzheimer (Ozarowski et al. (2021)). Outra relação, é o efeito regulador do CBD na expressão do gene *GDK3b*, um dos responsáveis pela patogênese da AD. Estudos observacionais sugerem que os canabinóides podem ser úteis no controle sintomático do comportamento de pessoas com demência (BRUCKI, Sonia Maria Dozzi et al, 2021). Esses pontos de ação farmacológicos estão envolvidos na complexa patogênese da doença de Alzheimer. No entanto, os mecanismos moleculares do CBD neste campo ainda não foram totalmente descritos (BRUCKI, Sonia Maria Dozzi et al, 2021) Ozarowski et al. (2021) indicou que o CBD inibiu a atividade pró-inflamatória induzida por mecanismo relacionado ao receptor γ ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- γ). O CBD pode atua agonista do PPAR- γ . Ademais, os resultados mostraram que o CBD regula positivamente a resposta imune, possivelmente por receptores CB2 que ocorrem nas células gliais. Além disso, o CBD aumentou a autofagia no hipocampo, que é um mecanismo de ação promissor do CBD, Foi revelado que o CBD aumentou a expressão de proteínas relacionadas à autofagia. Tais efeitos estão relacionados com diminuição da deposição de amiloide no hipocampo (BASAVARAJAPPA, Balapal S. et al, 2017)

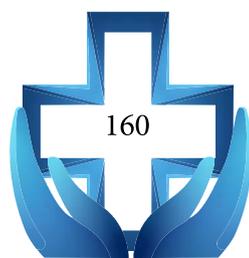
O THC foi descrito como um agonista que atua apenas como um agonista parcial CB1 e exerce seus efeitos imitando canabinóides endógenos. Sua atividade em relação aos receptores CB1 torna este composto único como o único fitocanabinoide totalmente ativo e potente nos quatro ensaios clássicos que avaliam a capacidade psicotrópica dos canabinóides. Ativação de CB1-R por THC também pode causar analgesia local. Estudos recentes sugerem que o THC também poderia desempenhar um papel importante na Doença de Alzheimer, facilitando a desagregação da proteína beta-amiloide, reduzindo a hiperfosforilação da proteína tau e até atuando como um inibidor competitivo de AChE. Portanto, além do CBD, THC, mesmo seus efeitos psicotrópicos, foi ligado a redução do estresse oxidativo, neuroinflamação e neuroproteção em doenças relacionadas à desregulação de citocinas inflamatórias e superprodução de radicais livres, com evidências de efeitos aditivos com o CBD (DOS REIS ROSA FRANCO, Graziella; SMID, Scott; VIEGAS, Cláudio, 2021).



Evidências limitadas de marcadores séricos hepáticos elevados, interações CBD-drogas e hepatotoxicidade foram observados com o canabidiol, que conduz para a pesquisa de novos derivados com uma atividade e perfil de segurança mais favorável. Uma compreensão mais clara da farmacologia um tanto enigmática do CBD ajudaria no desenvolvimento de medicamentos nesta área, particularmente no que diz respeito à seletividade (DOS REIS ROSA FRANCO, Graziella; SMID, Scott; VIEGAS, Cláudio, 2021).

Do ponto de vista do paciente, é particularmente importante considerar as proporções de THC e CBD em produtos de cannabis quando usados para fins médicos ou recreativos, uma vez que a automedicação com produtos canabinóides pode expor os pacientes a produtos com rotulagem imprecisa, contendo impurezas, subdosagem ou sobredosagem, fornecimento insuficiente e risco de efeitos colaterais e interações medicamentosas. Após o THC, o CBD é o segundo fitocanabidioide mais comum, representando até 40% do extrato do cannabis. Pode ser encontrado sozinho, usado em crianças com epilepsia e aprovado pela FDA e em formulação com o THC, usado para esclerose múltipla. Tem alto perfil de segurança e melhor tolerabilidade mesmo quando em altas doses, além de, como demonstrado em estudos, não ter provocado alterações cardiovasculares, psicomotoras e psicológicas, quando comparado ao delta 9 THC (CASSANO, Tommaso et al, 2020).

O crescimento para o uso medicinal veio crescendo na última década e a tendência é a legalização, sem o controle rígido para toda a população. Atualmente, pode ser encontrado em sites, lojas de animais, de varejo, dentre outros, tudo isso sem receita médica. O problema disso é que pessoas tentam se auto tratar para doenças como AIDS, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, epilepsia, com buscas na internet, sem consulta a um profissional de saúde. Dessa maneira, sem o controle da quantidade adequada, pode levar ao vício e a busca por outras drogas. Sabe-se que o canabidiol tem um potencial efeito medicinal, porém, há pouca pesquisa e controle sobre o produto, além da falta de acompanhamento médico devido a ausência de procura especializada para tratamento (CASSANO, Tommaso et al, 2020).

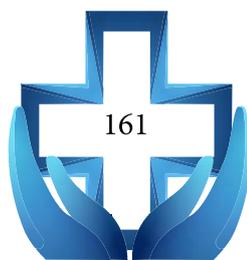


Estudos descreveram um excelente perfil de segurança do CBD em humanos em uma ampla variedade de doses. Os efeitos colaterais mais relatados foram: cansaço, diarreia e alterações de apetite e peso. Porém, o CBD tem interações com enzimas metabólicas hepáticas pertencentes à família do citocromo P450, dessa forma, interações com transportadores de drogas e com medicamentos devem ser consideradas. (MAROON, Joseph; BOST, Jeff, 2018)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir com esse estudo que o CBD tem sua importante função no Sistema Nervoso Central e pode auxiliar na neuroproteção e diminuição dos possíveis efeitos psicotrópicos advindos do THC, visto que poucas composições são exclusivas de CBD, devido a sua maior afinidade com o receptor CB2. A ação mitocondrial, antiinflamatória e antioxidante também teve seu papel na neurodegeneração. Entretanto, o THC também teve sua relevância diante dos estudos, além dos seus efeitos psicogênicos, ele tem seu papel para analgesia local, diminuição de estresse oxidativo, neuroproteção e neuroinflamação.

Apesar de sabermos que o canabidiol tem impacto e valor medicinal, ainda falta regulação da mercadoria, visto que não se sabe a quantidade, qual composição e concentração da medicação de uma unidade para outra, o valor limite do THC ser inferior a 0,3% do peso seco em suas folhas e botões, porém, há comercialização com valores mais altos, o que pode levar a mais efeitos tóxicos e colaterais. Para tanto, antes de iniciar o seu uso, deve-se avaliar o histórico médico, familiar, comportamento do usuário, comportamento e uso de outras medicações, visto que pode haver interações e levar a efeitos de toxicidade mais elevados (BRUCKI, Sonia Maria Dozzi et al, 2021). Reafirmando isso, a FDA, em 2019, emitiu um alerta sobre os cuidados com a falsa rotulação do produto e da concentração adequada, além da não aprovação de novas drogas que supostamente contêm CBD, apre-



sentando 90% das mercadorias alteradas com uma maior quantidade de THC.

Mais estudos precisam ser feitos, para avaliar o efeito medicinal do CBD em humanos, para assim ter a possibilidade de fazer diagnóstico e tratar de maneira correta. Não deve se usar ainda sem qualquer discriminação e controle, devido ao alto poder de interação com outras substâncias e seu poder tóxico, se tomado de maneira errada.

O risco que se corre com a legalização da maconha é a marginalização, o uso indiscriminado da substância, causando tolerância, o qual é necessário doses mais altas para poder causar o efeito esperado e a busca por tratamento sem acompanhamento médico, podendo levar a um maior risco à saúde, como intoxicação por interação ou pelo excesso.

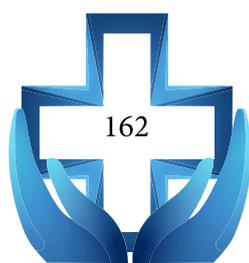
Por fim, os estudos atuais têm focado não apenas acerca do seu papel em doenças neurodegenerativas, como também no alívio dos sintomas por ele causados o que contribui para evolução e descoberta de novos tratamentos e novas doenças que podem ser tratados ou amenizados com os fitocanabidioides.

REFERÊNCIAS

BRUCKI, Sonia Maria Dozzi et al. Cannabinoids in Neurology-Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 79, p. 354-369, 2021.

BASAVARAJAPPA, Balapal S. et al. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *Journal of neurochemistry*, v. 142, n. 5, p. 624-648, 2017.

BHATIA-DEY, Naina; HEINBOCKEL, Thomas. Endocannabinoid-mediated neuromodulation in the olfactory bulb: Functional and therapeutic significance. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 8, p. 2850, 2020.



ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *International journal of molecular sciences*, v. 19, n. 3, p. 833, 2018.

DI MARZO, Vincenzo; PISCITELLI, Fabiana. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 4, p. 692-698, 2015.

OŻAROWSKI, Marcin et al. Cannabidiol in neurological and neoplastic diseases: Latest developments on the molecular mechanism of action. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 9, p. 4294, 2021.

Âmbito Jurídico. A legalização do Uso do Canabidiol e Tetrahydrocanabidiol no Brasil à Luz do Direito Humano à Saúde. Disponível em: <https://ambitojuridico.com.br/cadernos/direito-constitucional/a-legalizacao-do-uso-do-canabidiol-e-tetrahydrocanabidiol-no-brasil-a-luz-do-direito-humano-a-saude/> Acesso em: 27 out. 2021.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei no 399/15, de 08 de junho de 2021. Comissão aprova proposta para legalizar no Brasil o cultivo de Cannabis sativa para fins medicinais. Brasília: Câmara dos Deputados, 2021. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/769630-comissao-aprova-proposta-para-legalizar-no-brasil-o-cultivo-de-cannabis-sativa-para-fins-medicinais> Acesso em : 27 out. 2021.

DOS REIS ROSA FRANCO, Graziella; SMID, Scott; VIEGAS, Cláudio. Phytocannabinoids: General Aspects and Pharmacological Potential in Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmaco-*



logy, v. 19, n. 4, p. 449-464, 2021.

HUESTIS, Marilyn A. et al. Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Current neuropharmacology*, v. 17, n. 10, p. 974-989, 2019.

CASSANO, Tommaso et al. From Cannabis sativa to cannabidiol: Promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. *Frontiers in pharmacology*, v. 11, p. 124, 2020.

SILVESTRO, Serena et al. Molecular targets of cannabidiol in experimental models of neurological disease. *Molecules*, v. 25, n. 21, p. 5186, 2020.

OBERBARNSCHEIDT, Thersilla; MILLER, Norman S. The impact of cannabidiol on psychiatric and medical conditions. *Journal of clinical medicine research*, v. 12, n. 7, p. 393, 2020.

MAROON, Joseph; BOST, Jeff. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surgical neurology international*, v.9, 2018.

