

O SISTEMA ENDOCANABINOIDE NA MODULAÇÃO DA HOMEOSTASE NEURAL E NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE ENDOCANNABINOID SYSTEM IN THE MODULATION OF NEURAL HOMEOSTASIS AND IN NEURODEGENERATIVE DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW.

Carolina Schuwartz Tannus Belisario (estudante bolsista), discente de Medicina no UNIFESO.

Laura de Castro Zantut (estudante bolsista), discente, Medicina, UNIFESO.

Victor Lucheta Palmeiro (estudante voluntária); discente, Medicina, UNIFESO.

Maria da Graça Campello Tavares (estudante voluntária), discente, Medicina, UNIFESO.

Leandro Teixeira de Oliveira, leandrooliveira@unifeso.edu.br (coordenador do projeto) docente, Biomedicina e Medicina, UNIFESO.

PICPq - Plano de Iniciação Científica e Pesquisa

RESUMO

O sistema endocanabinoide (SEC) constitui um complexo sistema de sinalização amplamente distribuído no organismo humano, desempenhando papel fundamental na manutenção da homeostase fisiológica e na modulação de processos neurológicos, imunológicos e metabólicos. No sistema nervoso central, o SEC atua como modulador fino da neurotransmissão sináptica, da plasticidade neuronal, da neuroinflamação e da neurogênese, sendo essencial ao longo do neurodesenvolvimento e do envelhecimento. Evidências crescentes indicam que alterações na funcionalidade do SEC estão associadas à fisiopatologia de doenças neurodegenerativas. Esta revisão integrativa tem como objetivo analisar criticamente a literatura científica sobre o papel do SEC na fisiologia cerebral e suas implicações fisiopatológicas e terapêuticas na doença de Alzheimer, com ênfase nos mecanismos de ação dos canabinoides, especialmente o canabidiol (CBD). O CBD apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, neuroprotetoras e moduladoras da gliose reativa, atuando por meio de múltiplas vias moleculares. Os achados analisados sugerem que o SEC representa um alvo terapêutico promissor no contexto das doenças neurodegenerativas, particularmente na DA. Entretanto, apesar dos resultados encorajadores, ainda são necessários estudos clínicos controlados e de longo prazo para elucidar a eficácia, a segurança e os protocolos ideais de utilização de canabinoides na prática clínica, reforçando a importância da continuidade das investigações nessa área.

Palavras-chave: Canabidiol; Envelhecimento; Neurodegeneração; Neuroproteção.

ABSTRACT

The endocannabinoid system (ECS) is a complex signaling system widely distributed throughout the human body, playing a fundamental role maintaining physiological homeostasis and modulating neurological, immunological, and metabolic processes. In the central nervous system, the ECS acts as a fine modulator of synaptic neurotransmission, neuronal plasticity, neuroinflammation, and

neurogenesis, being essential throughout neurodevelopment and aging. Growing evidence indicates that alterations in ECS functionality are associated with the pathophysiology of neurodegenerative diseases. This integrative review aims to critically analyze the scientific literature on the ECS role in brain physiology and its pathophysiological and therapeutic implications in Alzheimer's disease, with an emphasis on the mechanisms of action of cannabinoids, especially cannabidiol (CBD). CBD exhibits anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective, and reactive gliosis-modulating properties, acting through multiple molecular pathways. These findings suggest that SEC represents a promising therapeutic target in the context of neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease. However, despite the encouraging results, long-term, controlled clinical studies are still needed to elucidate the efficacy, safety, and ideal protocols for the use of cannabinoids in clinical practice, reinforcing the importance of continued research in this area.

Keywords: Cannabidiol; Aging; Neurodegeneration; Neuroprotection.

1. INTRODUÇÃO

O sistema endocanabinoide (SEC) constitui um sistema biológico de sinalização amplamente distribuído no organismo humano e em diversas espécies animais, desempenhando papel central na manutenção da homeostase fisiológica. Esse sistema é composto por endocanabinoides, receptores canabinoides, enzimas responsáveis por sua síntese e degradação, além de ligantes exógenos, como fitocanabinoides e canabinoides sintéticos. A atuação do SEC abrange múltiplos sistemas, com destaque para o sistema nervoso central (SNC), o sistema imunológico e o sistema reprodutivo, influenciando processos fisiológicos desde o período embrionário até a senescência (1–3).

Os endocanabinoides diferenciam-se dos neurotransmissores clássicos por apresentarem natureza lipídica, serem sintetizados sob demanda a partir de precursores da membrana celular e atuarem predominantemente por meio de sinalização retrógrada. Após sua liberação pelo neurônio pós-sináptico, esses mediadores modulam a liberação de neurotransmissores no terminal pré-sináptico, sendo rapidamente degradados por enzimas específicas, o que confere ao SEC um papel modulador fino da atividade sináptica (4,5).

Historicamente, a *Cannabis sativa* L. tem sido utilizada por diferentes civilizações há milênios, tanto com finalidades terapêuticas quanto ritualísticas. Apesar da repressão institucional ocorrida ao longo do século XX, o interesse científico sobre seus efeitos ressurgiu com a descoberta dos receptores canabinoides e o mapeamento do SEC, permitindo a compreensão mecanística de seus efeitos fisiológicos e patológicos (6–8).

O envelhecimento populacional e o aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA), reforçam a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Nesse contexto, o SEC emerge como um alvo promissor, especialmente devido à sua capacidade de modular processos relacionados à neuroinflamação, plasticidade sináptica, estresse oxidativo e neurodegeneração (9,10).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O sistema endocanabinoide (SEC) é reconhecido como um dos principais sistemas moduladores da homeostase fisiológica, exercendo funções centrais na regulação da neurotransmissão, da resposta imunológica, do metabolismo energético e da plasticidade neuronal. Constituído principalmente pelos endocanabinoides anandamida e 2-araquidonoilglicerol, pelos receptores canabinoides CB1 e CB2 e pelas enzimas responsáveis por sua síntese e degradação, o SEC atua predominantemente por

sinalização retrógrada, modulando a liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios no sistema nervoso central. A ampla distribuição do receptor CB1 em regiões como hipocampo, córtex cerebral e gânglios da base evidencia seu papel essencial nos processos cognitivos, especialmente na formação e consolidação da memória, enquanto o receptor CB2 tem sido associado à modulação da neuroinflamação e à atividade da micróglia em condições patológicas (1–5).

Evidências acumuladas indicam que alterações funcionais do SEC estão associadas ao envelhecimento cerebral e ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, com destaque para a doença de Alzheimer. A fisiopatologia dessa enfermidade envolve a deposição de placas de beta-amiloide, a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, além de processos de neuroinflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção sináptica progressiva. Estudos experimentais demonstram que a desregulação do SEC pode exacerbar esses mecanismos, enquanto sua modulação farmacológica é capaz de atenuar a ativação microglial, reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias e proteger a integridade sináptica, sugerindo um papel neuroprotetor relevante desse sistema no contexto da neurodegeneração (6–10).

Nesse cenário, o canabidiol (CBD), principal fitocanabinoide não psicoativo da *Cannabis sativa*, tem despertado crescente interesse científico devido ao seu perfil farmacológico multifatorial e à ausência de efeitos psicoativos significativos. Estudos pré-clínicos apontam que o CBD exerce efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antiapoptóticos, além de modular vias intracelulares relacionadas à neurogênese e à sobrevivência neuronal, como a ativação do receptor nuclear PPAR γ e a regulação do fator de transcrição NF- κ B. Tais propriedades conferem ao CBD potencial terapêutico na doença de Alzheimer, especialmente na redução da neuroinflamação e da toxicidade induzida por beta-amiloide. Contudo, embora os resultados experimentais sejam promissores, a literatura enfatiza a necessidade de ensaios clínicos robustos para estabelecer sua eficácia, segurança e aplicabilidade clínica no manejo das doenças neurodegenerativas (11–15).

3. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, baseada na análise de artigos científicos, livros, documentos institucionais e diretrizes internacionais relacionados ao sistema endocanabinoide, à formação da memória, à fisiopatologia da doença de Alzheimer e ao uso terapêutico de canabinoides, especialmente o canabidiol (CBD). Foram incluídas publicações clássicas e contemporâneas, em português e inglês, com relevância para a área das ciências da saúde, selecionadas de acordo com sua consistência metodológica e contribuição científica.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Bases fisiológicas do sistema endocanabinoide

O SEC atua predominantemente como um sistema de modulação retrógrada da transmissão sináptica. Os principais endocanabinoides identificados são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), ambos derivados do ácido araquidônico. A AEA é sintetizada a partir da fosfatidiletanolamina por meio da ação sequencial das enzimas NAT e NAPE-PLD, sendo degradada principalmente pela enzima FAAH. Já o 2-AG é produzido a partir do fosfatidilinositol pela fosfolipase C e pela DAGL, sendo degradado majoritariamente pela MAGL, enzima altamente expressa no tecido cerebral (4,5).

Os principais receptores canabinoides são o CB1 e o CB2, ambos acoplados à proteína G. O receptor CB1 apresenta alta densidade no SNC, particularmente em regiões relacionadas à memória, cognição, coordenação motora e recompensa, como hipocampo, córtex cerebral, gânglios da base e cerebelo. O receptor CB2, embora classicamente associado ao sistema imunológico, também é expresso em células da micróglia e astrócitos, especialmente em contextos de neuroinflamação (2,5,9).

A ativação dos receptores CB1 resulta na inibição da adenilato ciclase, redução da entrada de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico e aumento da condutância de K^+ , culminando na diminuição da liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios, como glutamato e GABA. Esse mecanismo confere ao SEC um papel essencial na regulação da excitabilidade neuronal e na proteção contra a excitotoxicidade (4,11).

4.2 O sistema endocanabinoide ao longo do ciclo vital

Durante o neurodesenvolvimento, o SEC participa de processos fundamentais, como a proliferação de progenitores neuronais, migração celular, morfogênese neuronal e orientação axonal. No período pós-natal, concentrações elevadas de 2-AG no leite materno contribuem para a maturação das redes neurais. Acredita-se que o SEC atinja sua maturidade funcional plena apenas entre a segunda e a terceira décadas de vida (9,12).

Com o envelhecimento, observa-se uma redução progressiva na produção de endocanabinoides e na expressão de receptores canabinoides no tecido nervoso. Estudos histológicos pós-mortem demonstram menor densidade de receptores CB1 e CB2 em cérebros de indivíduos idosos, sugerindo que a disfunção do SEC pode contribuir para o declínio cognitivo e para a vulnerabilidade a doenças neurodegenerativas (9,10).

4.3 Formação da memória e vulnerabilidade na doença de Alzheimer

A formação da memória é um processo neurobiológico complexo que envolve codificação, consolidação e recuperação de informações, dependente da interação entre o córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e áreas associativas do córtex cerebral. A plasticidade sináptica e a neurogênese hipocampal desempenham papel central na adaptação das redes neurais ao longo da vida (11,13).

Na doença de Alzheimer, esses processos são progressivamente comprometidos. A patogênese da DA envolve o acúmulo de placas de beta-amiloide ($\text{A}\beta$), a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau, além de neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e perda sináptica. Esses eventos culminam em declínio cognitivo progressivo e perda da autonomia funcional (14,15).

Os oligômeros solúveis de $\text{A}\beta$, especialmente $\text{A}\beta_{1-42}$, são considerados as formas mais neurotóxicas, interferindo diretamente na função sináptica e desencadeando respostas inflamatórias e oxidativas. A proteína tau, quando hiperfosforilada e agregada, compromete a estabilidade dos microtúbulos e o transporte axonal, correlacionando-se de forma mais direta com a progressão clínica da doença (14,16).

4.4 Canabidiol e doença de Alzheimer: mecanismos e evidências

O canabidiol (CBD), principal fitocanabinoide não psicoativo da *Cannabis sativa*, tem demonstrado potencial terapêutico na DA por meio de múltiplos mecanismos. Estudos experimentais indicam que o CBD exerce efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antiapoptóticos e neuroprotetores, modulando vias intracelulares associadas à neurodegeneração (17–19).

O CBD reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, e aumenta citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, efeitos associados à inibição do fator de transcrição NF- κ B. Além disso, o CBD modula a expressão da iNOS e ativa vias antioxidantes endógenas, como o sistema Nrf2, reduzindo o estresse oxidativo neuronal (18,19).

Outro mecanismo relevante envolve a ativação do receptor nuclear PPAR γ . Evidências experimentais demonstram que os efeitos do CBD sobre a gliose reativa, a neuroproteção e a neurogênese hipocampal são significativamente atenuados quando esse receptor é bloqueado, destacando seu papel central na mediação das ações do CBD na DA (20).

Embora o tetrahydrocannabinol (THC) apresente potente atividade antioxidante, o CBD se destaca por seu perfil de segurança e pela ausência de efeitos psicoativos significativos. Estudos sugerem que a combinação de fitocanabinoides pode exercer efeitos sinérgicos, reduzindo o acúmulo de A β , a neuroinflamação e o declínio cognitivo (17,21).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema endocanabinoide emerge como um eixo regulatório central na fisiologia do SNC e na fisiopatologia da doença de Alzheimer. Sua capacidade de integrar processos relacionados à inflamação, plasticidade sináptica, neurogênese e estresse oxidativo o torna um alvo terapêutico promissor.

O canabidiol destaca-se como uma molécula de grande interesse clínico, apresentando múltiplos mecanismos de ação e um perfil de segurança favorável. No entanto, apesar dos avanços experimentais, são necessários estudos clínicos robustos e de longo prazo para consolidar sua eficácia, definir doses ideais e estabelecer protocolos terapêuticos baseados em evidências, visando uma aplicação segura e eficaz na prática clínica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abood ME, Pertwee RG. Cannabinoids. Berlin: Springer; 2005.
2. Kofalvi A. Cannabinoids and the brain. New York: Springer; 2008.
3. Kinghorn AD, *et al.* Phytocannabinoids. Cham: Springer; 2017.
4. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:21–47.
5. Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:30–42.
6. Abel EL. Marihuana: the first twelve thousand years. New York: Springer; 2014.
7. Carlini EA. A história da maconha no Brasil. *J Bras Psiquiatr.* 2006;55:314–7.
8. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28:153–7.
9. Fernández-Ruiz J, *et al.* Cannabidiol for neurodegenerative disorders. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:323–3.
10. Premoli M, *et al.* Cannabidiol and neuropsychiatric disorders. *Life Sci.* 2019;224:120–7.
11. Byrne JH. Synaptic transmission. *Neuroscience Online.* 2023.

12. Wolf SA, *et al.* CB₁ and adult neurogenesis. *Cell Commun Signal.* 2010;8:12.
13. Tiwari S, *et al.* Alzheimer's disease: pathogenesis. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:5541–54.
14. Recent progress in Alzheimer's disease research. *J Alzheimers Dis.* 2016.
15. Esposito G, *et al.* Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation. *PLoS One.* 2011;6:e28668.
16. Esposito G, *et al.* Cannabidiol inhibits iNOS. *Neurosci Lett.* 2006;399:91–5.
17. Campos AC, *et al.* Cannabidiol and neuroprotection. *Pharmacol Res.* 2016;112:119–27.
18. Attenuation of oxidative stress by cannabinoids. *Pharmaceuticals.* 2020;13:328.
19. Research, Society and Development. 2020;9:e442986073.
20. Barroso VV. Cannabis medicinal: guia de prescrição. São Paulo; 2020.
21. World Health Organization. One Health. WHO; 2022.