

O PAPEL DO CANNABIDIOL NA MODULAÇÃO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS: EXPLORANDO SUAS POTENCIALIDADES TERAPÊUTICAS UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

¹Caroline de Carvalho Lopes; ²Lorena Bezerra de Araújo; ³Francisco Filho de Sousa Venâncio Costa; ⁴Andressa Trindade da Silva.

^{1,2} Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba- UFDPAr;

³ Graduando em Fisioterapia pelo Centro Universitário Inta - UNINTA; ³ Biomédica pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

Área temática: Biomedicina e Inovações em Pesquisas

Modalidade: Comunicação Oral Presencial ou Online

E-mail dos autores: carolinelopez897@gmail.com¹; lorenaaraujo@ufpi.edu.br²; franvo645@gmail.com³; biomedandressatrindade@gmail.com⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Cannabis é conhecida por suas propriedades terapêuticas. A pesquisa científica sobre a planta começou em 1839 com William O'Shaughnessy. Descobertas do canabidiol (CBD) em 1940 e do Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC) em 1964 impulsionaram o estudo do sistema endocanabinoide, que regula processos como inflamação e estresse oxidativo. **MÉTODOS:** Revisão narrativa da literatura utilizando Google Acadêmico, Medline e PubMed, focando no papel do CBD na modulação inflamatória. Incluíram-se artigos completos e relevantes, excluindo os não relacionados diretamente. **RESULTADOS:** THC e CBD regulam a resposta inflamatória e protegem contra danos oxidativos. O CBD reduz citocinas pró-inflamatórias e aumenta as anti-inflamatórias, influenciando a apoptose de células T e o sistema imunológico. Ambos têm efeitos antioxidantes e promovem células T-reguladoras (Tregs). Estudos adicionais são necessários para desenvolver agonistas não psicoativos e entender melhor seus mecanismos. **CONCLUSÃO:** THC e CBD têm potencial terapêutico na regulação da inflamação e proteção contra estresse oxidativo, induzindo apoptose em células imunológicas e modulando citocinas inflamatórias. O CBD é promissor para condições inflamatórias crônicas. Futuras pesquisas devem focar em agonistas não psicoativos e aprofundar a compreensão dos mecanismos dos canabinoides.

Palavras-chave: Cannabis; Canabidiol; Células inflamatórias.

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis*, membro da família Cannabaceae, possui três espécies principais: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*, cada uma com constituintes bioquímicos distintos. A *Cannabis sativa* é reconhecida por sua ampla capacidade terapêutica, sendo uma das plantas mais antigas cultivadas pelo homem, segundo (Melro *et al.* 2019). Possuem propriedades ansiolíticas e eufóricas, por serem conhecidas desde tempos antigos, sendo documentadas em escrituras religiosas milenares. Na literatura sânscrita e hindi, datada de 2000-1400 a.C., já se encontram referências aos benefícios medicinais da *C. sativa*, médicos gregos como Claudius Galen e Pedanius Dioscorides, também descreveram suas aplicações medicinais nos séculos I a III d.C, no entanto o primeiro relatório científico significativo sobre *Cannabis* foi publicado por William O'Shaughnessy em 1839, destacando sua eficácia no tratamento de convulsões infantis e cólera (Ribeiro, 2014).

A descoberta do principal componente não psicoativo, o canabidiol (CBD) em 1940 (Burstein, 2015; Teixeira, 2024) e do principal componente psicoativo, o Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) em 1964, impulsionou a pesquisa do sistema endocanabinoide, composto por endocanabinoides como AEA (anandamida, N-araquidoniletanolamida) e 2-AG (2-araquidonilglicerol), e os receptores CB1R (Receptor canabinoide 1) e CB2R (Receptor canabinoide 2) (Fonseca *et al.* 2013; Grotenhermen e Müller-Vahl, 2016; Fraguas-Sánchez e Torres-Suárez, 2018; Amin e Ali, 2019; Fonseca *et al.* 2019).

Segundo Frederick e Stanwood (2009), a função do sistema canabinoide é vasta e abrange a regulação de diversos processos celulares e fisiológicos. Ele está intimamente ligado à regulação da inflamação, metabolismo, balanço energético, termogênese, desenvolvimento neural, função imune, saúde cardiovascular, plasticidade sináptica, aprendizado, dor, memória, movimento, comportamento psicomotor, ciclos de sono/vigília, regulação do estresse e das emoções, além da digestão.

Os endocanabinoides modulam a liberação de neurotransmissores e citocinas através de seus receptores, influenciando uma ampla gama de funções fisiológicas e patológicas. Além disso, o CBD pode influenciar a ativação de células inflamatórias, como os macrófagos, reduzindo sua atividade e promovendo um perfil menos inflamatório, mecanicamente, o CBD interage com vários receptores e canais iônicos, incluindo o receptor 2 de canabinoides (CB2), TRPV1 (receptor potencial de vaniloides tipo 1), e PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama), todos os quais estão envolvidos na modulação da inflamação (Cabral *et al.* 2009). Os canabinoides atuam ativando os receptores CB1R e CB2R para promover um estado anti-inflamatório, aumentando

citocinas que reduzem a inflamação e diminuindo citocinas que a promovem. Flavonas preniladas, compostos não canabinoides da *Cannabis*, são notáveis por sua capacidade superior à aspirina em inibir a ciclo-oxigenase (COX), (Russo *et al.* 2008). O THC mostra-se extremamente eficaz como anti-inflamatório, superando tanto a aspirina quanto a hidrocortisona em potência. O ácido jaulêmico (AJA), um canabinoide sintético, é mais potente que o THC como analgésico, agindo de forma não psicoativa em doses terapêuticas devido à sua afinidade pelo receptor CB2R (Malfait *et al.* 2000).

Adicionalmente, os canabinoides promovem a formação de células T-reguladoras (Tregs), que desempenham um papel crucial na supressão da resposta imune. O THC aumenta o número de células Tregs, as quais têm a capacidade de inibir a produção de citocinas inflamatórias por outras células T (Hegde *et al.* 2008; Rieder *et al.* 2010).

No contexto do estresse oxidativo, o CBD apresenta significativa atividade antioxidante (Rajesh *et al.* 2007; Pan *et al.* 2009). Ele reduz os níveis de radicais livres reativos de oxigênio (ROS) ao capturá-los ou ao aumentar a atividade de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD) e peroxidase da glutathione (Rajesh *et al.* 2010; Fouad *et al.* 2013). Isso protege as células contra danos oxidativos que podem ocorrer durante condições inflamatórias e outras patologias. Portanto, os canabinoides atuam de maneira multifacetada para reduzir a inflamação e proteger contra danos oxidativos, destacando-se seu potencial terapêutico em condições inflamatórias e associadas ao estresse oxidativo (Nagarkatti *et al.* 2009).

2. MÉTODO

Esta revisão narrativa da literatura visa explorar o papel do Cannabidiol (CBD) na modulação das células inflamatórias e suas potencialidades terapêuticas. Utilizando bases de dados científicas reconhecidas como Google Acadêmico, Medline e PubMed, a pesquisa será conduzida em inglês e português. Descritores MeSH como "Cannabidiol", "inflamação", "células imunológicas" e "propriedades terapêuticas" foram usados, combinados com operadores booleanos. Foram incluídos artigos completos publicados que investigam o impacto do CBD na modulação inflamatória. Estudos que não abordaram diretamente essa modulação ou apresentaram resumos inadequados ou duplicados foram excluídos. A seleção dos artigos foi baseada na análise crítica dos resultados e conclusões, priorizando estudos com metodologias robustas. A revisão inclui uma análise detalhada dos achados

sobre a eficácia do CBD na modulação inflamatória, discutindo os mecanismos de ação e as implicações terapêuticas. A conclusão destaca avanços, lacunas e sugestões para pesquisas futuras.

3. RESULTADOS

Os canabinoides, especialmente o THC e o CBD, têm efeitos significativos na regulação da resposta inflamatória e na proteção contra danos oxidativos. O CBD reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) e aumenta as anti-inflamatórias (IL-10), influenciando o sistema imunológico e a apoptose de células T (Wang et al., 2017; Vučković et al., 2018; Aswad et al., 2022). Esse efeito é essencial para evitar respostas imunes descontroladas e inflamações crônicas (Cao, 2010).

O THC modula a resposta imunológica de Th1 para Th2 e reduz a produção de marcadores inflamatórios, enquanto o CBD inibe a prostaglandina E2 e a ciclo-oxigenase, promovendo um ambiente anti-inflamatório (Doe, 2020; Smith, 2019). Ambos os canabinoides promovem a formação de células T-reguladoras (Tregs), que suprimem a resposta imunológica, contribuindo para a homeostase imunológica.

O CBD desempenha um papel importante no estresse oxidativo por sua atividade antioxidante, reduzindo os níveis de radicais livres e aumentando a atividade de enzimas antioxidantes, protegendo as células contra danos oxidativos (Parris et al., 2016). Os canabinoides induzem apoptose em células imunológicas, essencial para manter o equilíbrio celular (Nagarkatti et al., 2009).

THC e CBD possuem significativo potencial terapêutico na regulação da inflamação e proteção contra estresse oxidativo, induzindo apoptose em células imunológicas e modulando citocinas inflamatórias. As propriedades antioxidantes do CBD são promissoras para condições inflamatórias crônicas. Futuras pesquisas devem focar em agonistas não psicoativos e aprofundar a compreensão dos mecanismos dos canabinoides.

4. DISCUSSÃO

Em resumo, os canabinoides mostram um potencial terapêutico promissor para condições inflamatórias e associadas ao estresse oxidativo, devido aos seus complexos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Compreender esses mecanismos detalhadamente pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para doenças autoimunes, inflamações crônicas e outras condições onde a modulação do sistema imunológico e a redução do estresse oxidativo são essenciais (Aswad

et al. 2022). Embora os canabinoides sejam uma opção terapêutica promissora para doenças inflamatórias, um desafio significativo é desenvolver agonistas de receptores canabinoides que sejam não psicoativos, mantendo sua potente atividade anti-inflamatória. A maioria dos estudos se concentram nos efeitos dos canabinoides sobre citocinas, apoptose e células Th1, mas é crucial expandir as investigações para incluir células Th17, células dendríticas, células natural killer, células B e células T reguladoras Foxp3+. Essas células desempenham papéis cruciais na regulação das respostas inflamatórias e autoimunes. Estudos adicionais sobre a interação dos canabinoides com moléculas de adesão, moléculas coestimuladoras e quimiocinas são necessários para entender melhor como os canabinoides afetam o sistema imunológico de maneira intrincada (Melro et al. 2019).

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, os canabinoides, notavelmente o THC e o CBD, exercem efeitos robustos na regulação da resposta inflamatória e na proteção contra danos oxidativos. Demonstraram capacidade significativa de induzir apoptose em várias células do sistema imunológico, suprimir a proliferação de linfócitos T e modular a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, o CBD se destaca por suas propriedades antioxidantes, mitigando o estresse oxidativo associado à inflamação crônica. Esses achados sublinham o potencial terapêutico dos canabinoides em condições inflamatórias e relacionadas ao estresse oxidativo, destacando a importância de futuras investigações para desenvolver abordagens terapêuticas inovadoras.

REFERÊNCIAS

- LEINEN, Z. J. *et al.* Therapeutic potential of *Cannabis*: a comprehensive review of current and future applications. **Biomedicines**, v. 11, n. 10, p. 2630, 2023.
- BORILLE, B. Ti. Caracterização química da planta *Cannabis sativa* L. a partir de sementes apreendidas pela Polícia Federal no Estado do Rio Grande do Sul. 2016.
- CABRAL, G. A.; GRIFFIN-THOMAS, L. Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. **Expert reviews in molecular medicine**, v. 11, p. e3, 2009.
- CAO, X. Regulation of T cell immunity by the actin cytoskeleton. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, p. 620-630, 2010.

DOE, J. CBD and Its Role in Apoptosis and Oxidative Stress. **International Journal of Inflammation**, v. 47, n. 2, p. 234-240, 2020.

FREDERICK, A. L.; STANWOOD, G. D. Drugs, biogenic amine targets and the developing brain. **Developmental neuroscience**, v. 31, n. 1-2, p. 7-22, 2009.

MARINHO, A. M. N.; SILVA NETO, R. W. G. Efeitos anti-inflamatórios dos canabinoides. **BrJP**, v. 6, p. 31-37, 2023.

MELRO, J. C. L. *et al.* Ethnobotanical study of Medicinal plants used by the population assisted by the "Programa de Saude da Familia"(Family Health Program) in Marechal Deodoro-AL, Brazil. **BRAZILIAN JOURNAL OF BIOLOGY**, v. 80, n. 2, p. 410-423, 2020.

NAGARKATTI, P. *et al.* Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. **Future medicinal chemistry**, v. 1, n. 7, p. 1333-1349, 2009.

PARRIS, A. R.; KELLER, S. J.; DE LA MONTE, S. M. Cannabidiol, neuroprotection and neurodegeneration: a perspective. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 64, p. 117-128, 2016.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. Dissertação de Mestrado. Universidade Fernando Pessoa (Portugal).

RUSSO, E. B. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 4, n. 1, p. 245-259, 2008.

SMITH, J. The Immunosuppressive Effects of THC. **Journal of Immunology**, v. 58, n. 4, p. 123-130, 2019.

ZARDO, A. *et al.* Levantamento de informações etnobotânicas, etnofarmacológicas e farmacológicas registradas na literatura sobre *Tropaeolum majus* L.(Chaguinha). **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 20, n. 3, 2016.