

Digital Object Identifier (DOI): 10.38087/2595.8801.85

ASPECTOS MOLECULARES DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA: NEUROBIOLOGIA DA CANNABIS

Francis Moreira da Silveira *

RESUMO

A utilização da Cannabis como instrumento terapêutico contrasta com a sua utilização como entorpecente, levantando polêmicas e controvérsias entre a sociedade civil e os médicos, visto que esta planta é considerada uma droga ilícita, mas que é amplamente consumida em todo o mundo. Neste contexto, o presente estudo apresenta como objetivo geral analisar os aspectos moleculares da transmissão sináptica considerando a neurobiologia da Cannabis. Como objetivos específicos buscam-se de relatar sobre a transmissão sináptica; analisar os receptores canabíóides e dissertar sobre a relação entre o Sistema endocanabinóide e neuroplasticidade. Métodos: O estudo proposto é de cunho bibliográfico, utilizando-se a metodologia descritiva de abordagem qualitativa. A pesquisa foi elaborada abarcando as bases de dados COCHRANE (Cochrane Libraly), PUBMED que contém a Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line (Medline), SCOPUS, Web of Science e Scielo. A estratégia de busca desta pesquisa utilizou-se dos seguintes descritores: “cannabis”; “maconha”; “neurobiologia”; “transmissão sináptica”; em português e inglês. A ampla compreensão e modulação do SEC poderá contribuir para futuros estudos sobre o uso terapêutico de Cannabis, reduzindo os efeitos colaterais ou a possibilidade de dependência. Tal fato representaria um grande avanço no debate sobre o uso desta substância como fins medicinais e seus possíveis danos cerebrais.

Palavras-chaves: Cannabis. Neurobiologia. Transmissão sináptica.

1 INTRODUÇÃO

Cannabis é um gênero de angiospermas com três diferentes variedades: Cannabis sativa, Cannabis indica e Cannabis ruderali. A Cannabis sativa L. configura-se como um gênero monotípico que pertence à família Cannabaceae, (UNODC, 2009; SMALL, 2015).

A Cannabis sativa é da família Moraceae que cresce em regiões tropicais e temperadas. A planta masculina morre após polinizar a planta feminina. A Cannabis também apresenta outras denominações como marijuana, hashish, entre outros. Haxixe é a denominação dada à resina seca extraída das flores, a qual tem a maior porcentagem de compostos psicoativos, entre 10 e 20%. O termo Sinsemila é empregado para nomear o material seco encontrado no alto das plantas fêmeas e apresenta entre 5 e 8% de compostos psicoativos. Marijuana apresenta um menor conteúdo de substâncias psicoativas extraídas de outras partes da planta (BOOTH, 2015).

A maconha, como é mais popularmente conhecida, mostra-se como uma das plantas mais antigas conhecidas pelo homem, com relatos de uso na Ásia Central com mais de 12.000 anos. Também há menção na farmacopeia chinesa em 2.700 a.C. (PAIN, 2015). Posteriormente, a Cannabis se espalhou pelo Oeste da Ásia, Egito e Europa Ocidental. Para os assírios, a mais de 300 anos, a planta em questão era o principal medicamento de sua farmacopeia. (RUSSO, 2011). No continente americano, a planta foi trazida pelos colonizadores espanhóis e atualmente, pode ser encontrada em todos os continentes (PAIN, 2015).

A utilização da Cannabis como instrumento terapêutico contrasta com a sua utilização como entorpecente, levantando polêmicas e controvérsias entre a sociedade civil e os médicos, visto que esta planta é considerada uma droga ilícita, mas que é amplamente consumida em todo o mundo. (SMALL, 2015; WHO, 2016).

Os canabinoides são compostos químicos naturais, sendo que os mais comuns são o THC, conhecido pelas suas propriedades psicoativas e o CBD, o qual apresenta propriedades terapêuticas. A utilização medicinal desta planta é condenada desde 1961 quando a Convenção Única sobre Drogas Narcóticas

das Nações Unidas determinou que a Cannabis era altamente perigosa e apresentava mais efeitos nocivos que benefícios terapêuticos. (RUSSO, 2011).

A identificação do sistema endocanabonoide (SECB), ou seja, neurotransmissores retrógrados endógenos com base em lipídios que se conectam a receptores canabinóides (RCs) e proteínas receptoras de canabinóides que se expressam no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP), deu-se no final do século XX e proporcionou novas perspectivas sobre a temática, levantando questionamentos sobre a ilicitude de sua aplicação como método terapêutico (RIBEIRO, 2014).

A maconha é a droga ilícita mais consumida no mundo, sendo que o número de consumidores chega a 4% da população mundial adulta. A dependência a esta substância atinge os índices de 10%, conforme definem os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais (DSM-IV-TR) e da Classificação Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados (CID-10). (BUDNEY, BORODOVSKY E KNAPP, 2019).

O extrato da Cannabis e os canabióides presentes na planta têm sido analisados e empregados no tratamento de várias doenças como dores crônicas, glaucoma, esclerose múltipla e em tratamentos quimioterápicos, reduzindo os efeitos adversos (ROMANO E HAZEKAMP, 2013; RADWAN et. al., 2015).

Neste contexto, o presente estudo apresenta como objetivo geral analisar os aspectos moleculares da transmissão sináptica considerando a neurobiologia da Cannabis. Como objetivos específicos têm-se relatar sobre a transmissão sináptica; analisar os receptores canabinóides e dissertar sobre a relação entre o Sistema endocanabinóide e neuroplasticidade.

O estudo proposto é de cunho bibliográfico, utilizando-se de pesquisas, artigos, monografias, teses e dissertações anteriormente publicadas, com a finalidade de analisar. O estudo foi realizado privilegiando a análise do conteúdo de diversos artigos com resultados evidentes na literatura. Abrange a metodologia descritiva de abordagem qualitativa, realizada através da análise de conteúdo de diversos artigos como referencial teórico para pesquisa de dados. A pesquisa foi elaborada abarcando as bases de dados COCHRANE (Cochrane Library), PUBMED que contém a Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline), SCOPUS, Web of Science e Scielo.

Foram utilizados como critérios de inclusão os artigos científicos com disponibilidade do texto completo, sem restrições de idiomas, publicados no período entre 2010 e 2020. Tal corte temporal foi estabelecido com o objetivo de fundamentar a pesquisa em dados mais recentes. Foram excluídos os artigos duplicados, aqueles que não tinham texto completo disponível e aqueles que, após a leitura, formam identificados como não relacionados à temática.

A estratégia de busca desta pesquisa utilizou-se dos seguintes descritores: “cannabis”; “maconha”; “neurobiologia”; “transmissão sináptica”; em português e inglês. As buscas foram realizadas utilizando a junção dos MeSH Terms com os operadores booleanos OR e AND. Os estudos selecionados foram lidos, analisados, confrontados e os resultados foram apresentados de forma conceitual.

Justifica-se a elaboração deste estudo, pois se considera de suma importância compreender a transmissão sináptica através do sistema endocanabinóide para foco sobre a regulamentação da utilização medicinal dos canabinoides. Para tal, o estudo está organizado em três partes, quais sejam:

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Transmissão sináptica

O sistema nervoso é responsável pelas funções do corpo humano com bilhões de neurônios reunidos para atuar junto a diferentes funções, transmitindo informações para processamento e armazenamento. Os neurônios também regulam a contração muscular, e secreção glandular. O cérebro, através dos neurônios, forma conexões chamadas sinapses. (LIU et. al. 2016).

Um único neurônio sofre estímulos excitatórios e inibitórios, de modo que diferentes sinais diminuem ou aumentam o potencial ao longo da membrana plasmática, a partir da sinapse para o corpo celular, e posteriormente para o cone axonal. Surge então um novo potencial de ação que poderá ou não ser gerado, dependendo do tempo, amplitude e localização dos potenciais

excitatórios e inibitórios, recebidos. Tais potenciais de ação são gerados quando a dimensão do potencial de membrana do cone axonal é reduzido até o limiar de excitação. Cada neurônio recebe impulsos elétricos através de sinapses de outros neurônios, e decide disparar um potencial de ação e levá-lo até o terminal axonal ou não. (OLIVEIRA, 2020).

Os mecanismos que caracterizam a comunicação química entre neurônios, denominada como transmissões sinápticas têm sido estudadas, para definir o processo temporal e espacial. A transmissão química abrange dois tipos diferentes de especializações neuronais, os compartimentos pré e pós-sinápticos. A liberação de neurotransmissores (NT) desde o seu espaço intracelular no terminal pré-sináptico e a resposta dada ocorre em estruturas pós-sinápticas através do sítio intersináptico, também denominado como fenda sináptica (FS). (MATOS et. al, 2017)

Pesquisas recentes caracterizaram os receptores pós-sinápticos até o nível das subunidades moleculares que os compõem. Em contrapartida, grande parte dos meios de liberação pré-sináptica dos neurotransmissores ainda é desconhecida. Os neurônios se comunicam através das sinapses que podem ser elétricas ou químicas. (DJEUNGOUE-PETGA, E HEBERT-CHATELAIN, 2017).

Aqueles que se comunicam por sinapses elétricas são ligados por elos comunicantes (gap junction) através das quais os impulsos elétricos passam diretamente da célula pré-sináptica à pós-sináptica. Apresentam como vantagem a velocidade, visto que o impulso direto é 0,5 ms mais rápido. A sinapse química, base funcional do sistema nervoso, é autorregulada e formada por um terminal pré-sináptico e uma área correspondente do neurônio pós-sináptico. O terminal pré-sináptico contém as vesículas sinápticas, que carregam neurotransmissores específicos, e a membrana com os canais pré-sinápticos. (HOFFMAN, et. al. 2017).

As sinapses podem ser excitatórias ou inibitórias. Nas excitatórias, o neurotransmissor liberado pela célula pré-sináptica causa na membrana da célula pós-sináptica que acarreta sua despolarização, gerando um potencial elétrico. Já nas sinapses inibitórias, a união do NT causa alterações na permeabilidade de íons, bloqueando o potencial da célula pós-sináptica através da hiperpolarização de suas membranas. As sinapses químicas apresentam

duas vantagens sobre as elétricas, pois amplifica o sinal, fator como sinapses neuromusculares e o sinal de comunicação, comum em todas as sinapses interneurônios no sistema nervoso central (KEIMPEMA, MACKIE E HARKANY, 2011).

A Cannabis apresenta efeitos adversos que podem ser divididos em efeitos do hábito de fumar e aqueles causados pelos canabíoides. O fumo habitual da maconha provoca alterações nas células que constituem o trato respiratório e aumentam a probabilidade de câncer de pulmão entre os usuários (HASHMI, DUNCALF E KHAJA, 2016). Quanto aos canabíoides, destaca-se como um dos efeitos de seu uso contínuo a dependência dos efeitos psicoativos com a cessação do uso, resultando em agitação, insônia, irritabilidade, náusea e câimbras (ROJAS, 2015).

Seu uso apresenta como principal efeito colateral impactos no sistema nervoso central, causando euforia e alucinações. Em 1964, o principal psicoativo da maconha, o Δ 9-tetrahydrocannabinol foi isolado, levantando a hipótese de que seu mecanismo de ação era semelhante aos anestésicos gerais. Já em 1988, descobriu-se os receptores canabinoides. Na década de 1990, houve a descoberta do primeiro mediador endógeno, denominado anandamida e o lançamento do primeiro medicamento atuante no sistema de endocanabinoides, denominado rimonabanto, que tinha como finalidade reduzir o apetite e tratar a obesidade. (COHEN, WEIZMAN, E WEINSTEIN, 2019).

Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária regulamentou os requisitos para medicamentos com Cannabis através da Resolução RDC nº 327/19. Atualmente, a aplicação clínica do sistema de canabinoides possui maior conhecimento, atuando na redução dos sintomas motores da Doença de Parkinson, na dor neuropática ou inflamatória, entre outras aplicações. O potencial medicinal da Cannabis está relacionado ao grande número de substâncias químicas encontrado em suas amostras. (CORRÊA, et. al., 2020)

Os canabinóides abrangem um grupo de compostos com 21 átomos de carbono presentes na Cannabis sativa e os respectivos ácidos carboxílicos, análogos e possíveis alteradores. Os compostos canabinóides podem ser classificados como terpenofenóis (OPCM, 2020).

Por outro lado, estudos científicos apontam que o uso regular da Cannabis em pacientes com idade inferior aos 20 anos, pode resultar em déficits cognitivos, desordens psiquiátricas e aumento significativo da probabilidade de dependência da substância, visto que o sistema neurológico ainda se encontra em formação, tendo o núcleo accumbens e área tegumentar ventral (centro de prazer) altamente desenvolvido e a região do córtex pré-frontal, responsável pelo juízo crítico ainda em desenvolvimento. (RIBEIRO, 2014)

Embora os efeitos neurocognitivos pelo uso prolongado da Cannabis em adultos ainda não tenham sido cientificamente comprovados, sabe-se que em pacientes com patologias psicóticas, os canabinoides podem aumentar os sintomas resultando em consequências negativas ao longo do desenvolvimento da doença. Quanto mais precoce a idade de contato com a substância, maior é a probabilidade de desenvolver dependência e doenças de cunho reprodutivo, neurológico, imunológico, entre outros, podendo inclusive ocasionar prejuízos funcionais limitantes, da perspectiva produtiva, social e familiar (AIZPURUA-OLAIZOLA et al., 2014; RADHAKRISHNAN et al., 2014).

2.2 Sistema Canabióide

A descoberta do sistema canabinóide deu-se através da observação de vários canabinoides naturais e sintéticos e sua ligação à membrana do encéfalo de ratos, o que levantou a existência de um espaço específico para substâncias. (CALLÉN, et. al, 2012). Tais pesquisas indicaram que os canabinóides se conectavam às membranas com uma estrutura estéreo seletiva. Ademais, observou-se uma relação entre a afinidade do sítio de conexão e a ordem de potência para a induzir efeitos farmacológicos em humanos e em animais durante os experimentos. Tais descobertas, somadas as pequenas variações estruturais nas moléculas dos canabinóides resultaram em grandes alterações de potência. (RUSSO, 2011).

Esses resultados sugeriam a existência de um receptor para os canabinóides no sistema nervoso dos mamíferos, mesmo que ainda não tivesse sido identificado nenhum conector endógeno para esse receptor. Um receptor específico para os canabinóides só foi identificado em 1990. O International

Union for Pharmacology and Experimental Therapeutics – IUPHAR denominou os receptores descobertos em receptores canabinóides do subtipo 1 (CB1) e subtipo 2 (CB2) (CALLÉN, et al, 2012). Foram identificados até o momento 538 constituintes da Cannabis, sendo que os fitocanabinoides mais abundantes incluem o delta-nove-tetra- -hidrocanabinol (Δ^9 - THC), canabidiol, canabinol, canabigerol e canabicromeno. Seus efeitos orgânicos atribuem-se a mudança de características das membranas neuronais. (EL-ALFY, et. al., 2010).

Substâncias análogas ao Δ^9 -THC, quimicamente modificadas permitiram o reconhecimento dos receptores canabinoides CB1 e CB2 (Cannabinoid binding receptor type 1 e type 2). O primeiro é responsável pelos principais efeitos dos canabinoides, enquanto o CB2 fica a cargo dos efeitos periféricos. Os receptores canabinoides pertencem à família dos receptores vinculados à proteína G e vinculam-se, com as proteínas G_i e interagem com proteínas G_s ou G_q . (PARONIS et. al., 2012)

Os dois receptores vinculados a uma proteína que, quando ativada, inibe a enzima adenilato ciclase, aumenta a atuação dos canais de potássio e inibe canais de cálcio, coordenando a liberação de outros neurotransmissores (CASTILLO, et. al., 2012). O receptor CB1 é amplamente identificado em várias estruturas encefálicas, especialmente em regiões vinculadas ao controle motor, como no centro da base e no cerebelo. O estriado ventral também possui grande densidade e intermedia os efeitos hedônicos e reforçadores dos canabinóides. A densidade dos receptores CB1 também é considerável no hipocampo e em outras áreas do córtex cerebral. (DJEUNGOUE-PETGA E HEBERT-CHATELAIN, 2017).

Também podem ser encontrados na amígdala e na matéria cinzenta periaquedutal, sendo responsáveis pelas mudanças emocionais e pelo efeito analgésico dos canabinóides. Ademais, podem ser encontrados no hipotálamo, mediando algumas atividades dos canabinóides tais como hipotermia e hiperfagia. Posteriormente, surgiu uma nova classificação dos canabióides, os quais foram; nomeados como endógenos (endocanabinoides), derivados da Cannabis (fitocanabinoides) e sintéticos.

Os receptores canabinoides, seus respectivos ligantes endógenos e enzimas de produção, transporte e degradação dos endocanabinóides formam

o Sistema endocanabinóide (SEC), o qual constitui um sistema neuromodulatório ubiqüitário, essencial na fisiologia básica e em questões comportamentais e encontra-se associado a condições fisiopatológicas do SNC e periférico, bem como tem sido relacionado com questões de dependência (SHARMA, et. al., 2015; MONORY et. al. 2015).

Evidências científicas têm comprovado que os receptores endocanabinóides têm um papel importante no controle da transmissão sináptica e na regulação da atividade elétrica neuronal. Inúmeros estudos experimentais revistos recentemente em artigos⁷ científicos mostram que os nossos sistemas canabinóides endógenos são alterados em vários tipos de epilepsia, considerando que a modulação externa destes sistemas pode evitar ou modular a atividade epilética. (OPCM, 2020, online)

Os receptores CB1 encontram-se em áreas associadas também a aprendizagem e a memória, condutas norteadas por objetivo, homeostase energética e funções cognitivas superiores, entre outras. Tais receptores são codificados no cromossoma 6q14-q15 pelo gene CNR1 (cannabinoid receptor 1) e são responsáveis por grande parte dos efeitos psicotrópicos dos canabinóides. (SHARMA, et. al., 2015; MONORY et. al. 2015; DJEUNGOUE-PETGA E HEBERT-CHATELAIN, 2017).

No sistema nervoso central (SNC), localizam-se pré-sinápticamente, mas também foram identificados na pós-sinapse. O receptor associado à proteína G é o mais abundante no SNC humano. Quando ativado resulta na inibição da adenilciclase, assim como a redução da conversão de ATP em AMPc, resultando também na diminuição da atividade da proteína quinase A (PKA), da fosforilação de canais de K⁺ e aumento da saída de K⁺ dos terminais pré-sinápticos. Também inibe canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem (CCV) tipo N e P/Q e canais de K⁺ tipo D e M; ativa G-protein-gated inwardly-rectifying K⁺ channels (GIRK) e canais de K⁺ tipo A7. (SHARMA, et. al., 2015; MONORY et. al. 2015; DJEUNGOUE-PETGA E HEBERT-CHATELAIN, 2017; RUSSO, 2011; RIBEIRO, 2014).

Os CB1 pós-sinápticos regulam a excitabilidade e a plasticidade sináptica através da modulação de canais de K⁺ e inibição da adenilciclase e da PKA. Os

CB2 encontram-se principalmente no sistema imunológico, mas a sua presença já foi reconhecida em algumas áreas do SNC, principalmente na microglia e na área pós-sináptica. Houve um aumento de CB2 em determinadas doenças crônicas do SNC. 24,42. Os CB2 encontram-se codificados no cromossoma 1p36 pelo gene CNR2 (cannabinoid receptor 2) e a sua ativação resulta na atividade de proteínas Gi que inibem a adenilciclase, ativando a cascata da MAPK. (CONSOLE-BRAM, MARCU E ABOOD, 2012; SHARMA, et. al., 2015; MONORY et. al. 2015; DJEUNGOUE-PETGA E HEBERT-CHATELAIN, 2017)

2.3 Sistema Endocanabinóide e neuroplasticidade

O Sistema endocanabióide relaciona-se diretamente com fenômenos de neuroplasticidade. Cada sinapse atua de forma independente e apresenta um padrão de atividade, onde suas atribuições podem se alterar com o tempo, como reação a estímulos ambientais e através de experiência. Tais alterações são conhecidas como Plasticidade Sináptica. Diversos tipos ocorrem no Sistema nervoso, destacando-se a Potenciação de Longa Duração (LTP) e a Depressão de Longa Duração (LTD), fenômenos caracterizados pelo aumento ou diminuição na eficácia da comunicação sináptica. (FONSECA, et. al. 2013)

A neuroplasticidade dá-se na depressão em curto prazo e em longo prazo (endocannabinoid short-term depression, EC-STD e endocannabinoid long-term depression, EC-LTD, respectivamente). A EC-STD divide-se em: supressão da inibição/excitação causada pela despolarização (depolarization-induced suppression of inhibition/excitation, DSI/DSE), ocasionada nos neurônios inibitórios/excitatórios; inibição mediada por receptores ionotrópicos NMDA (NMDA-R-EC-STD) e supressão mediada por receptores metabotrópicos (metabotropic-induced suppression of inhibition/excitation, MSI/MSE). Destacam-se os receptores metabotrópicos glutamatérgicos tipo 1 e tipo 5 (mGlu-R1 /-R5) e receptores metabotrópicos colinérgicos muscarínicos tipo 1 e tipo 3 (mAChR-M1 /-M3). (CONSOLE-BRAM; MARCU E ABOOD, 2012; EL-ALFY. et al, 2010; LU, E MACKIE, 2016).

Os mecanismos pós-sinápticos da depressão em curto prazo são:

a) Através da FLC β -independente: aumento isolado da [Ca²⁺]_i (Ca²⁺-mediado), via CCV na DSI/DSE ou NMDA-R na NMDA-R-EC-STD, com colaboração da mobilização de reservas intracelulares de Ca²⁺. O mediador pode ser o 2-AG ou outro endocanabinóide. (CARVALHO et al. 2017)

b) Através da FLC β -dependente: causada pela ativação de receptores metabotrópicos associados a proteínas Gq/11 perante níveis basais ou aumentados da [Ca²⁺]_i (metabotrópico-mediado e comediado), respectivamente. A ativação dos receptores e a proteína Gq/11 estimula a via FLC β /DAGL-dependente, resultando em 2-AG. O instrumento Ca²⁺-mediado pode ser otimizado pela ativação de receptores acoplados a proteínas Gq/11 (CARVALHO et al. 2017)

Concomitantemente, o mecanismo metabotrópico-mediado exige uma concentração maior do agonista, o que indica a otimização do mecanismo Ca²⁺-mediado pela ativação de receptores acoplados a Gq/11, levando à ativação da FLC, produção de inositol-trifosfato e mobilização dos armazenamentos intracelulares de Ca²⁺; e/ou o aumento da [Ca²⁺]_i potencializando o mecanismo metabotrópico. A ativação da FLC β , por ser ocasionada por receptores/Gq/11 e Ca²⁺-dependente, integrando a ativação metabotrópica com a elevação da [Ca²⁺]_i. (CONSOLE-BRAM; MARCU E ABOOD, 2012; EL-ALFY. et al, 2010; LU, E MACKIE, 2016; CARVALHO et al. 2017).

Já a EC-LTD divide-se em: LTD; LTD of inhibitory synapse (LTDi) ou LTD-heterossináptica; dependente da temporização de disparo (spike-timing-dependent LTD, LTDt); LTD pós-sináptica; auto supressão lenta. Os mecanismos pós-sinápticos da EC-LTD são similares aos da EC-STD. O meio metabotrópico- -mediado efetiva-se pelo 2-AG, com duas exceções. Na amígdala, a ativação dá-se pela via adenilciclase/PKA originando anandamida. Nas vias corticoestriatais, forma-se anandamida mediada por mDA-R2 associados à Gi/o. A ativação mDA-R2 ocorre em interneurônios colinérgicos, inibindo os interneurônios e resultando na liberação de acetilcolina e o tônus mAChR-M1. Tal fato aumentará a atividade dos canais de Ca²⁺ tipo L e o influxo de Ca²⁺, otimizando a síntese de endocanabinóide. Diretamente, a ativação mDA-R2 dá-se nos neurônios glutamatérgicos, aumentando a síntese de endocanabinóides. (CALLEN et. al.2012; CASTILHO, 2012).

Na maior parte das áreas encefálicas há a prevalência do mecanismo mediado. O meio metabotrópico-mediado basta para a indução de LTDi no hipocampo e amígdala, embora haja maior probabilidade fisiológica para o mecanismo mediado. Na LTDt, a relação temporal entre a atividade pré-/pós-sináptica estabelece se há depressão ou potenciação e a dimensão da mudança na força sináptica. (CALLEN et. al.2012; CASTILHO et. al., 2012).

Os padrões pré-para-pós limitam a potenciação em longo prazo, enquanto os padrões contrários condicionam EC-LTD. Os neurônios pré-sinápticos despolarizados devido a um estímulo Y ativam o neurônio pós-sináptico levando à síntese de endocanabinoides que atuam nos pré-sinápticos. (HOFFMAN et. al.2017).

Caso os pré-sinápticos se despolarizem devido a um estímulo V, será necessário reduzir essa transmissão sináptica para que os estímulos não se misturem. A LTDt é meio mediado com liberação de endocanabinoides e ativação pré-sináptica concomitante dos CB1 e NMDA-R. Excetua-se a essa regra o núcleo coclear dorsal uma LTDt anti-hebbiana onde o padrão pré-para-pós condiciona LTD ao LTP. O meio é Ca^{2+} -mediado com a anandamida como mediador. A LTD é comumente induzida no neurônio pós-sináptico e identificada no pré-sináptico através da redução da liberação de neurotransmissor; no cerebelo ela é induzida e reconhecida na pós-sinapse, embora exija sinalização endocanabinoide anterior. Assim, tem-se a indução no neurônio pós-sináptico; sinalização prévia do endocanabinoide com ativação de CB1 pré-sinápticos e liberação de sinal anterógrado. (CONSOLE-BRAM; MARCU E ABOOD, 2012; EL-ALFY. et al, 2010; LU, E MACKIE, 2016; CARVALHO et al. 2017).

Verifica-se uma convergência pós-sináptica do influxo de Ca^{2+} , ativação mGluR-I e óxido nítrico com ativação da proteína quinase C (PKC), fosforilação da subunidade mGlu-R2 dos α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolepropionic acid receptor (AMPA-R) e endocitose dos AMPA-R-fosforilados. Destaca-se como outra exceção a auto supressão lenta. Despolarizações pós-sinápticas constantes produzem endocanabinoides que agem de forma autócrina nos CB1 pós-sinápticos, causando condutância prolongada ao K^+ e hiperpolarização, ocasionando auto supressão de longo prazo. Deste modo, a LTD é induzida e

identificada por redução da excitabilidade e sem sinalização prévia. (CONSOLEBRAM; MARCU E ABOOD, 2012; EL-ALFY. et al, 2010)

Devido à semelhança nos mecanismos pós-sinápticos da EC-STD/LTD, atribui-se a indução a diferentes mecanismos pré-sinápticos, mas que também exige ativação CB1, mas divergem na quantidade/duração dos endocanabinoides liberados. O padrão temporal diferencial na ativação CB1 fica a cargo de diferenças nas vias intracelulares mobilizadas: subunidades G $\beta\gamma$ na EC-STD; braço efetor Gi na EC-LTD. A EC-LTD exige modificações que alterem a depressão transitória causada pela ativação CB1 numa depressão persistente CB1 - independente. (CASTILHO et. al.2012; CORREA et. al. 2020; DJEUNGOUE-PETGA EHEBERT-CHATELAIN, 2012).

Deste modo, as repercussões intracelulares da ativação CB1 tornam-se mais duradouras que a ativação. O CB1 é essencial para a indução, mas não para a manutenção de LTD. Na EC-STD, a ativação dos CB1 pré-sinápticos leva a inibição de CCV, ativação de GIRK e/ou efeito inibitório direto na maquinaria de exocitose vesicular. Para a EC-LTD, há três modelos pré-sinápticos: um com a redução da PKA que causa alterações no balanço fosforilação/desfosforilação; a diminuição da fosforilação de RIM1 α que leva a redução da sua atividade e da liberação de neurotransmissores. Pode-se observar também a redução PKA-dependente do influxo de Ca²⁺ via CCV tipo P/Q48,65 e redução da excitabilidade pré-sináptica motivada pela ativação de canais de K⁺ (CONSOLEBRAM; MARCU E ABOOD, 2012; EL-ALFY. et al, 2010; LU, E MACKIE, 2016; CARVALHO et al. 2017).

2.4 Cannabis e os possíveis danos ao Sistema Nervoso Central

A existência de um sistema neurotransmissor canabinóide endógeno que coordena ou afeta os outros sistemas de neurotransmissão, incluindo o dopaminérgico foi comprovada por diversos estudos que apontam os receptores de THC (princípio ativo da cannabis) no sistema nervoso central que atuam sobre o equilíbrio, movimentos e a memória. Os efeitos do THC ocorrem no cérebro, aparelho cardiovascular e pulmão e podem ser reversíveis, embora seus efeitos sejam agudos. (NASCIMENTO E SANTO, 2014).

O THC atua junto com seus receptores canabinoides presentes no sistema nervoso central. Os receptores CB1 e CB2 encontram-se alocados principalmente cerebelo, hipocampo, estriado e córtex frontal, além disso influenciam diferentes neurotransmissores como GABA, glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina, potencializando as suas ações. Tais fatores podem afetar a cognição, percepção, funcionamento motor, apetite, sono, neuroproteção proteção neural, neurodesenvolvimento e liberação hormonal. (DEVINSKY et. al. 2014).

Estudos sobre a dependência destacam o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico de recompensa, causando uma desregulação dos substratos neuroanatômicos de recompensa (FERNÁNDEZ-RUIZ, HERNÁNDEZ E RAMOS, 2010). O circuito é constituído por: ventral limbic forebrain loci (VLFL), área tegmental ventral (ATV), feixe prosencefálico medial (FPM), NAc, pálido ventral (PV) e CPF medial 9,67,68. Tais estruturas estão interligadas por neurônios de primeira ordem (VLFL para ATV), segunda ordem (neurônios dopaminérgicos entre ATV e NAc-FPM) e terceira ordem (NAc para estruturas relacionadas com recompensa), quando recebe inúmeros inputs modulatórios dos sistemas opioide, serotoninérgico, GABAérgico e glutamatérgico. Os dois últimos são mais relevantes para a regulação dos processos de recompensa e comportamentos associados, codificando o tônus hedônico, a expectativa de recompensa e impactando diretamente em outros aspectos complexos de aprendizagem relacionados à recompensa. (FERNÁNDEZ-RUIZ, HERNÁNDEZ E RAMOS, 2010)

A ativação do circuito de prazer pela Cannabis constitui uma descaracterização das funções normais de recompensa cerebral, visto que são mais potentes. Assim, esta substância ativa o circuito do prazer através dos neurônios dopaminérgicos de segunda ordem do eixo ATV-NAc, mediante a atuação direta nos terminais dopaminérgicos ou indiretamente sob os inputs modulatórios. (MECHOULAM E PARKER, 2013).

Os endocanabinoides auxiliam a homeostase de aprendizagem através da definição de um ponto chave, onde os canabinoides exógenos causam uma perturbação da homeostase motivacional por desestruturação neuromodulatória

e alteração do ponto chave desse circuito. Destaca-se este aspecto nos modelos de regulação endocanabinoide do tônus de recompensa na ATV e no NAc. (MECHOULAM E PARKER, 2013)

Na primeira hipótese, a modulação dopaminérgica do eixo ATV- -FPM-NAc dá-se pela atuação direta dos endocanabinoides em neurônios dopaminérgicos na ATV, além da dupla desinibição GABAérgica, ou seja, a atividade indireta nos circuitos inibitórios locais da ATV e a atuação indireta nas projeções inibitórias extrínsecas do NAc para ATV, contrapondo-se à atuação indireta nos inputs extrínsecos excitatórios (OLESON E CHEER, 2012)

Deste modo, o sistema endocanabinoide regula o balanço de inputs excitatórios/inibitórios na ATV, nas contribuições GABAérgica intrínseca e extrínseca, glutamatérgica e opioide 40,66,67,69,70. A alocação de CB1 com receptores opióides μ (ROM) nos interneurônios inibitórios pode justificar o bloqueio dos efeitos do Δ 9-THC pelos antagonistas opióides. A ativação CB1 pode ser importante nas atividades GABAérgica e glutamatérgica em contextos comportamentais específicos. Do mesmo modo, a ativação de inputs opióides endógenos também pode exigir estímulos ambientais ou comportamentais determinados, o que indica que o resultado depende do contexto interno e do ambiente. (VLACHOU E PANAGIS, 2014)

A modulação dopaminérgica do eixo ATV-FPM-NAc no NAc dá-se de maneira semelhante, podendo surgir uma modulação direta e indireta 40,67,69,70. Esta última dá-se pela supressão dos medium-spiny-neurons (MSN) GABAérgicos do NAc, por desinibição dos neurônios GABAérgicos intrínsecos e/ou dos colaterais recorrentes dos MSN, opondo-se à supressão de inputs extrínsecos excitatórios. No NAc também pode haver a interação canabinoide-opioide/-dopaminérgica, devido a associação do receptor CB1 com ROM e mDA-R2 e a possibilidade de constituição de heterodímeros CB1 /mDA- -R2 40,70. Assim, o sistema endocanabinoide regula o balanço de inputs excitatórios/inibitórios dos MSN do NAc e outputs GABAérgicos para a ATV. (OLESON E CHEER, 2012)

Exames de neuroimagem mostram-se como instrumentos importante para a análise dos efeitos da Cannabis no funcionamento cerebral. Estudos de Martin-

Santos et. al. (2010) detectaram a atrofia cortical, com base em avaliações dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo em usuários crônicos de Cannabis.

De acordo com Pestana (2018) a interação do THC com os receptores CB1, os quais atuam diretamente no SNC causam efeitos em períodos diferenciados quando consumida em alimentos ou bebidas ou quando é consumida na forma de cigarro. Quando ela é fumada, o THC passa rapidamente dos pulmões para a corrente sanguínea onde é transportado para todos os órgãos, inclusive o cérebro onde encontra os receptores canabinóides responsáveis por diversas funções do corpo. A Cannabis afeta o hipocampo, apresentando impactos sobre o aprendizado e a memória, criando dificuldades para a memorização de eventos recentes. A substância afeta também o cerebelo e pode reduzir o desempenho em atividades esportivas e direção veicular.

Pesquisas realizadas por Schier et. Al. (2015) apontam que o canabidol, não apresenta efeitos psicoativos e amplo espectro de ação farmacológica. Também restou provado pelas análises de Brucki et. al. (2015) que este medicamento a base de cannabis possui efeito antiepilético, entretanto em pessoas jovens (crianças e adolescentes) deve ser utilizado com cautela.

O canabidol possui ampla atuação nas disfunções do SNC e, os extratos da Cannabis podem impedir a proliferação de células cancerígenas. (LUNKELE E MOTADI, 2016). Embora haja uma alta prevalência sobre o uso de cannabis e seu potencial terapêutico, poucos estudos relatam os efeitos da substância no sistema nervoso central

3 CONCLUSÃO

Mediante a análise dos artigos selecionados verifica-se que a transmissão sináptica abrange um processo complexo. A neuroplasticidade e sua relação com o Sistema endocabonoide afetam a percepção emocional e sensorial. O SEC atua na modulação global e contribui com a definição de diversos pontos chave nas vias neurais. Esses pontos chave se tornam mais complacentes com a utilização de substâncias psicotrópicas como é o caso da Cannabis. A ampla compreensão e modulação do SEC poderá contribuir para futuros estudos sobre o uso terapêutico de Cannabis, reduzindo os efeitos colaterais ou a possibilidade

de dependência. Tal fato representaria um grande avanço no debate sobre o uso desta substância como fins medicinais.

Molecular Aspects of synaptic Transmission: Neurobiology of Cannabis

Abstract

The use of Cannabis as a therapeutic tool contrasts with its use as a narcotic, raising controversies and controversies between civil society and doctors, since this plant is considered an illicit drug, but it is widely consumed worldwide. In this context, the present study aims to analyze the molecular aspects of synaptic transmission considering the neurobiology of Cannabis. Specific objectives are to report on synaptic transmission; analyze cannabiod receptors and talk about the relationship between the endocannabinoid system and neuroplasticity. Methods: The proposed study is of a bibliographic nature, using the descriptive methodology with a qualitative approach. The research was carried out covering the COCHRANE (Cochrane Libraly), PUBMED databases containing the Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line (Medline), SCOPUS, Web of Science and Scielo. The search strategy for this research used the following descriptors: "cannabis"; "marijuana"; "Neurobiology"; "Synaptic transmission"; in Portuguese and English. The wide understanding and modulation of the SEC could contribute to future studies on the therapeutic use of Cannabis, reducing side effects or the possibility of dependence. Such fact would represent a great advance in the debate about the use of this substance as medicinal purposes and possible brain damage.

Keywords: Cannabis. Neurobiology. Synaptic transmission.

REFERÊNCIAS

AIZPURUA-OLAIZOLA, O. et alii. **Identification and quantification of cannabinoids in Cannabis sativa L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry.** Analytical and Bioanalytical Chemistry, Leioa, v. 406, p. 7549-7560, 2014.

BRUCKI, Sonia, et al. **Canabinoides e seu uso em neurologia**—Academia Brasileira de Neurologia. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2015, 73.4: 371-374.

BUDNEY, Alan J.; BORODOVSKY, Jacob T.; KNAPP, Ashley A. **Clinical Manifestations of Cannabis Use Disorder.** In: Cannabis Use Disorders. Springer, Cham, 2019. p. 85-91.

CALLÉN, Lucía et al. **Cannabinoid receptors CB1 and CB2 form functional heteromers in brain.** Journal of Biological Chemistry, v. 287, n. 25, p. 20851-20865, 2012

CARVALHO, Cristiane Ribeiro et al. **Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol.** VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

CASTILLO, Pablo E. et al. **Endocannabinoid signaling and synaptic function.** Neuron, v. 76, n. 1, p. 70-81, 2012.

COHEN, Koby; WEIZMAN, Abraham; WEINSTEIN, Aviv. **Positive and negative effects of cannabis and cannabinoids on health.** Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2019, 105.5: 1139-1147.

CONSOLE-BRAM, Linda; MARCU, Jahan; ABOOD, Mary E. **Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles.** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, v. 38, n. 1, p. 4-15, 2012.

CORRÊA, Leonardo Tibiriçá et al. **Revisão Bibliográfica Sistemática-Sistema de Endocannabinoides Tendências de Uso na Farmacologia.** Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics, v. 9, n. 2, p. 146-167, 2020.

DJEUNGOUE-PETGA, Marie Ange; HEBERT-CHATELAIN, Etienne. **Linking mitochondria and synaptic transmission: the CB1 receptor**. *Bioessays*, v. 39, n. 12, p. 1700126, 2017.

DEVINSKY, Orrin et al. **Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders**. *Epilepsia*, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2014

EL-ALFY, Abir T. et al. **Antidepressant-like effect of Δ 9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L.** *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 95, n. 4, p. 434-442, 2010.

FERNÁNDEZ-RUIZ, Javier; HERNÁNDEZ, Mariluz; RAMOS, José A. **Cannabinoid–dopamine interaction in the pathophysiology and treatment of CNS disorders**. *CNS neuroscience & therapeutics*, v. 16, n. 3, p. e72-e91, 2010.

HASHMI, Hafiz Rizwan Talib; DUNCALF, Richard; KHAJA, Misbahuddin. **A case report of cannabis induced hemoptysis**. *Medicine*, v. 95, n. 13, 2016.

HOFFMAN, Alexander F. et al. **Perturbação da transmissão sináptica hipocampal e potenciação a longo prazo por compostos canabinóides sintéticos psicoativos 'Spice': comparação com Δ 9-tetrahydrocannabinol**. *Biologia do vício*, v. 22, n. 2, pág. 390-399, 2017.

KEIMPEMA, Erik; MACKIE, Ken; HARKANY, Tibor. **Molecular model of cannabis sensitivity in developing neuronal circuits**. *Trends in pharmacological sciences*, v. 32, n. 9, p. 551-561, 2011.

LIU, Ke et al. **Transferrin receptor controls AMPA receptor trafficking efficiency and synaptic plasticity**. *Scientific reports*, v. 6, p. 21019, 2016.

LUKHELE, Sindiswa T.; MOTADI, Lesetja R. **Cannabidiol rather than *Cannabis sativa* extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells**. *BMC complementary and alternative medicine*, 16.1: 1-16, 2016

MARTIN-SANTOS, R. et al. **Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature**. *Psychological medicine*, v. 40, n. 3, p. 383-398, 2010.

MATOS, Rafaella LA et al. **O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia**. Revista Virtual de Química, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MECHOULAM, Raphael; PARKER, Linda A. **The endocannabinoid system and the brain**. Annual review of psychology, v. 64, p. 21-47, 2013.

MONORY, Krisztina et al. **Cannabinoid CB1 receptor calibrates excitatory synaptic balance in the mouse hippocampus**. Journal of Neuroscience, v. 35, n. 9, p. 3842-3850, 2015.

NASCIMENTO, Iendel Rubio; SANTO, Vitória–Espírito. **Identificação Química em nível molecular de amostras de maconha por ESI-FT-ICR MS**. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 2014.

OLIVEIRA, Luiz Fernando. **Transmissão sináptica**. Brazilian Journal of Anesthesiology, v. 44, n. 1, p. 25-33, 2020.

OPCM. **História da Cannabis**. Observatório Portugues de Cannabis Medicinal. 2020 Disponível em: <https://opcm.pt/cannabis-medicinal>. Acesso em: 10 de jan. 2020, 17:22

PAIN, S. **A potted history**. Nature, v. 525, p. 10-11, set. 2015.

PARONIS, Carol A. et al. **Δ^9 -Tetrahydrocannabinol acts as a partial agonist/antagonist in mice**. Behavioural pharmacology, v. 23, n. 8, p. 802, 2012.

PESTANA, Andreia da Silva Z. **Como a maconha atua no cérebro**. Clínica Jorge Jaber. 2018. Disponível em: <https://clinicajorgejaber.com.br/novo/2018/11/como-a-maconha-atua-no-cerebro/> Acesso em 13 de jan. 2020. 13:53

RADWAN, M. M. et alii. **Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency Cannabis sativa**. Journal of Natural Products, v. 78, p. 1271-1276, 2015.

RADHAKRISHNAN, R. et alii. **Gone to pot – a review of the association between cannabis and psychosis**. Frontiers in Psychiatry, v. 5, p. 1-24, 2014.

RIBEIRO, José António Curral. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas.** Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2014

ROJAS, Sergio Vadillo Serra et al. **Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica.** Acta Médica Grupo Ángeles , v. 13, n. 4, pág. 244-250, 2015.

ROMANO, L. L.et al. **Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabisbased medicine.** Cannabinoids, v. 1, n. 1, p. 1-11, 2013

RUSSO, Ethan B. **Taming THC: potencial cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenid entourage effects.** Jornal britânico de farmacologia , v. 163, n. 7, pág. 1344-1364, 2011.

SHARMA, Charu et al. **Small molecules from nature targeting G-protein coupled cannabinoid receptors: potential leads for drug discovery and development.** Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2015, 2015.

SCHIER, Alexandre Rafael de Mello, et al. **Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico.** Brazilian Journal of Psychiatry, 2012, 34: 104-110.

SMALL, E. **Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization.** Botanical Review, v. 81, p. 189-294, 2015.

UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. **Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products.** Manuak for use by national drug analysis laboratories. Nova York: United Nations Publication, Sales No. E.09.XI.15, 2009

VLACHOU, S.; PANAGIS, G. **Regulation of brain reward by the endocannabinoid system: a critical review of behavioral studies in animals.** Current pharmaceutical design, v. 20, n. 13, p. 2072-2088, 2014.

WHO. World Health Organization. **The health and social effects of nonmedical cannabis use.** WHO Press: Genebra, 2016.