

APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DO CANABIDIOL: EFEITO NEUROPROTETOR PARA CONTENÇÃO DE INFLAMAÇÃO PÓS-AVC ISQUÊMICO

Malu Panizzi De Podesta¹

Letícia Lopes da Silva²

Evaldo Cardoso Gomes³

RESUMO

Introdução: A maconha apresenta seu potencial fitoterápico devido à presença do composto não-psicoativo Canabidiol (CBD), que contém propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias. Tal fato desperta discussões no meio científico a respeito do potencial neuroprotetor que a substância pode fornecer à pacientes acometidos por AVC isquêmico ao reprimir ações excessivas do sistema imunológico, excitotoxicidade, influxo de cálcio e lesões oxidativas, condições estas que são responsáveis por desenvolver após o seu acometimento complicações neurológicas aptas para gerar repercussões na qualidade de vida do indivíduo.

Métodos: Revisão bibliográfica da literatura realizada nas bases de dados SciELO, Lilacs, PubMed e BVS. Foram utilizados os descritores Canabidiol; AVC Isquêmico; AVC; Neuroproteção; Inflamação. Foram incluídos artigos originais e revisionais publicados entre 2000, em língua portuguesa, inglesa e espanhola. **Resultados:** O CBD apresenta sua ação relacionada com os receptores CB2, então regula o sistema fisiológico, como percepção da dor, processos inflamatórios, metabolismo, termorregulação e entre outras. Dessa forma, o CBD pode atenuar as inflamações desencadeadas pelo AVCi. **Discussão:** A partir dos artigos analisados, o CBD apresenta o potencial neuroprotetor e anti-inflamatório necessário para reduzir intercorrências provocadas pelo AVCi. **Conclusão:** O foco do presente artigo é demonstrar que o uso do canabidiol para fins terapêuticos em pacientes acometidos por AVCi apresenta potencial neuroprotetor, com o objetivo de reduzir futuros danos cerebrais e conservar a funcionalidade do SNC. Porém, carecem maiores estudos investigacionais sobre demais aplicabilidades da substância analisada e a quebra de paradigmas pela sociedade.

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

PALAVRAS-CHAVE: AVC; AVC Isquêmico; Canabidiol; Inflamação; Neuroproteção.

ABSTRACT

Introduction: Marijuana presents its herbal potential due to the presence of the non-psychoactive compound Cannabidiol (CBD), which contains neuroprotective and anti-inflammatory properties. This fact raises discussions in the scientific community regarding the neuroprotective potential that the substance can provide to patients suffering from ischemic stroke by repressing excessive actions of the immune system, excitotoxicity, calcium influx and oxidative lesions, conditions that are responsible for developing after its use. involvement neurological complications able to generate repercussions on the quality of life of the individual. **Methods:** Bibliographic review of the literature carried out in the SciELO, Lilacs, PubMed and VHL databases. The descriptors Cannabidiol; Ischemic stroke; stroke; Neuroprotection; Inflammation. Original and revision articles published between 2000, in Portuguese, English and Spanish were included. **Results:** CBD presents its action related to CB2 receptors, so it regulates the physiological system, such as pain perception, inflammatory processes, metabolism, thermoregulation, among others. In this way, CBD can mitigate inflammation triggered by stroke. **Discussion:** Based on the analyzed articles, CBD has the necessary neuroprotective and anti-inflammatory potential to reduce complications caused by stroke. **Conclusion:** The focus of this article is to demonstrate that the use of cannabidiol for therapeutic purposes in patients suffering from ischemic stroke has neuroprotective potential, with the aim of reducing future brain damage and preserving CNS functionality. However, further investigational studies are needed on other applicability of the analyzed substance and the breaking of paradigms by society.

KEY-WORDS: Stroke; Ischemic Stroke; Cannabidiol; Inflammation; Neuroprotection.

INTRODUÇÃO

A maconha, planta cujo nome científico é *Cannabis sativa*, remonta em seus primeiros relatos que o cultivo inicial ocorreu na Ásia Central (COUTINHO, ARAÚJO, GONTIÈS, 2004; GONTIÈS, ARAÚJO, 2003) motivado pelas suas propriedades medicinais e psicotrópicas.

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

Historicamente, a planta foi inserida, no Brasil, durante o período colonial por influência dos escravos africanos, que a utilizavam para a cura dos mais diversos males, porém acabou se popularizando entre as sociedades do país ou sendo renegada à ilicitude (CARLINI, 2006; COUTINHO, TOLEDO, BASTOS, 2019; RIBEIRO et al., 2005).

O reconhecido potencial fitoterápico atribuído à erva ocorre devido à presença do composto não-psicoativo Canabidiol (CBD) em sua formulação, que age de forma promissora em patologias, como epilepsia, ansiedade e autismo (GONTIJO et al., 2016). Frente a esse panorama fica evidente a popularização de tal produto químico, principalmente, após a descoberta das propriedades do Sistema Endocanabinóide Endógeno (FONSECA et al., 2013). Dessa forma, uma das mais recentes descobertas se refere ao potencial anti-inflamatório, que a substância detém ao ativar receptores canabinóides, que cessam a resposta intensa do organismo perante infecções ou lesões teciduais (GODOY-MATOS et al., 2006).

Inferese, portanto, que o CBD contém propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias, o que confere uma gama de aplicações terapêuticas, que ainda carecem de estudos investigacionais (LARRUSSA, 2015). Inclusive, tal fato desperta discussões no meio científico a respeito do potencial neuroprotetor que a substância pode fornecer à pacientes que foram acometidos por acidente vascular isquêmico ao reprimir ações excessivas do sistema imunológico, excitotoxicidade, influxo de cálcio e lesões oxidativas, condições estas que são responsáveis por desenvolver após o seu acometimento complicações neurológicas aptas para desencadear e gerar severas repercussões na qualidade de vida do indivíduo (OLIVEIRA, 2009).

Contudo, apesar da notoriedade que o Canabidiol recebeu nos últimos anos, torna-se imprescindível destacar a permanência de obstáculos para o sucesso de sua aplicação terapêutica, uma vez que em virtude do desconhecimento e da complexidade para obtenção do composto, persistem tratamentos ultrapassados e não efetivos para patologias de grande relevância para a sociedade, como o AVCi (FONSECA et al., 2013). Sob essa ótica, observa-se a inexistência de políticas públicas capazes de comprovar e inserir novas possibilidades fitoterápicas inovadoras e com resultados promissores.

METODOLOGIA DO ESTUDO

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura realizada por meio do levantamento de publicações científicas que abordam a temática “Aplicação Terapêutica do Canabidiol: Efeito Neuroprotetor para Contenção de Inflamação Pós-AVCi”, no período compreendido entre dezembro de 2021 e novembro de 2022.

Os artigos foram extraídos das bases de dados eletrônicas SciELO, Lilacs, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca incluiu artigos completos datados de 2000 a 2022, em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Como critérios de inclusão, selecionaram-se os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): Canabidiol; Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; AVC; Neuroproteção; Inflamação.

A análise incluiu artigos que continham os requisitos empregados e descartou demais publicações que não preenchiam a totalidade dos critérios estabelecidos pelos autores da pesquisa.

RESULTADOS

Após coleta e averiguação de dados, foram identificadas e qualificadas as publicações científicas que correlacionam a temática “Aplicação Terapêutica do Canabidiol: Efeito Neuroprotetor para Contenção de Inflamação Pós-AVC Isquêmico”, através da alternância de diferentes chaves de pesquisa nas plataformas de dados selecionadas e critérios aplicados.

Historicamente, a maconha é uma droga utilizada pelas civilizações para uma gama de utilidades, que perpassam a indústria e o potencial medicinal. Sua grande produção pode estar relacionada com a facilidade de cultivo, pela alta adaptabilidade climática, permitindo maior disponibilidade da mesma ao redor do mundo. Durante a manipulação da planta originária da Ásia Central é possível extrair o Tetrahydrocannabinol (THC), que é o componente ativo responsável pelos efeitos perturbadores no SNC, o Canabidiol (CBD), composto não alucinógeno que é utilizado para fins terapêuticos e demais substratos. O consumo da maconha de forma integral pode promover repercussões psiquiátricas, imunológicas, respiratórias e sistêmicas, além de tolerância e dependência química (GONTIÈS, DE ARAÚJO, 2003).

A planta *Cannabis sativa* é formada por centenas de compostos químicos, que, atualmente, conseguem ser isolados por métodos científicos (RIBEIRO, 2005). Dessa forma, as substâncias são agrupadas no grupo dos Canabinóides Psicoativos (representado pelos

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

derivados do THC, principalmente, o Delta-9-THC) e nos Canabinóides Não-Psicoativos (como o Canabidiol). Dessa forma, com base na análise em modelos animais, evidenciou-se que a estrutura responsável pela dependência, complicações agudas, crônicas, psiquiátricas e cognitivas é o receptor de canabinóides específicos para o Delta-9-THC, localizado no tecido cerebral, no qual a substância THC fará a ligação desencadeando as repercussões perturbadoras da droga (RIBEIRO et al., 2005). Sendo que, o uso frequente de CBD não se relaciona com dependência, tolerância ou abstinência, como é o caso do THC (Hayakawa et al., 2007).

Um estudo realizado entre universitários de 22 a 30 anos acerca do uso dessa droga, que é a ilícita mais consumida no Brasil e com potencial psicotrópico de modificações no SNC. Dados revelam que a oferta e a procura por substâncias psicoativas cresceram significativamente nas últimas décadas entre as diferentes classes sociais. A posição assumida pelos autores é crítica ao consumo recreativo da maconha, visto que tal uso acompanha sérias consequências físicas, familiares, profissionais, sociais e econômicas, principalmente, dentre a faixa etária que está sendo avaliada, já que futuramente esses indivíduos representarão a força motriz da economia brasileira. Dentre os motivos que estimulam o início do vício, foi mencionado que o uso serviria como um escape para problemáticas, prazer, influências externas e curiosidade. Sendo assim, cabe aos órgãos de saúde e representações universitárias desenvolverem ações multidisciplinares fomentadoras de promoção e prevenção da saúde (COUTINHO, ARAÚJO, GONTIÈS, 2004).

Avaliação individual dos dados epidemiológicos das principais substâncias psicoativas no Brasil. Sendo que os resultados da maconha revelam que 7,7% dos brasileiros de 12 a 65 anos consumiram a substância pelo menos uma vez na vida. Utilizando-se dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentáveis (ODS) desenvolvidos pela ONU, que propõem uma vida saudável e com bem-estar para todas as faixas, é evidenciado a urgência de criar medidas para avaliação epidemiológica de usuários e de políticas que forneçam informações de qualidade (COUTINHO, TOLEDO, BASTOS, 2019).

A maconha é uma planta exótica que foi inserida no ambiente brasileiro durante o período da colonização, ganhando popularidade entre os escravos africanos e, atualmente, se disseminou entre os jovens. No entanto, apesar dos efeitos maléficos da droga, novas utilidades terapêuticas surgem, inclusive para o Delta-9-THC, muito utilizado como antiemético em

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

pacientes quimioterápicos. Dessa forma, negar esse recurso natural, restringindo-o para ilicitude e não incentivar estudos relacionados com o isolamento de seus princípios ativos para descoberta de novas aplicabilidades é um desperdício de um recurso tão rico e de alto potencial terapêutico, apenas por preconceitos ultrapassados (CARLINI, 2006).

O CBD é uma das substâncias que são extraídas da Cannabis sativa com grande potencial terapêutico para uma gama de patologias. Sua atuação é exercida nos receptores CB2, conseqüentemente, o artigo apresentou as seguintes aplicabilidades terapêuticas, epilepsia, ansiedade, doenças neurodegenerativas, esclerose múltipla e dor neuropática. Também foi mencionado suas propriedades antioxidantes e neuroprotetoras (GONTIJO et al., 2016).

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) corresponde a segunda maior causa de mortalidade no mundo, portanto é responsável por cerca de 10% dos óbitos mundiais, predominantemente, atinge adultos e idosos (ALMEIDA, 2012; LOBO et al., 2021). Vale salientar que 80% das ocorrências de AVC são qualificadas na modalidade isquemia, isto é decorre da interrupção do fluxo sanguíneo no cérebro (DOS SANTOS, WATERS, 2020). Assim, os indivíduos acometidos por tal fenômeno encontram-se propensos para o desenvolvimento de comorbidades, devido à alta suscetibilidade para processos inflamatórios, que ocorrem na tentativa de restabelecer a região afetada. Dessa forma, a utilização terapêutica de medicamentos à base de CBD, que apresentam potencial neuroprotetor para contenção de inflamações locais (FONSECA et al., 2013), é uma prerrogativa para melhorar o prognóstico e prevenir complicações, que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes que sofreram AVCi.

DISCUSSÃO

A aplicação terapêutica da planta acabou sendo renegada pela dificuldade de separação dos seus princípios ativos no passado, devido à inexistência de insumos tecnológicos para tal ato nas décadas anteriores. Dessa forma, os métodos não foram regulamentados e padronizados, permitindo que os derivados fossem comercializados com diferentes concentrações e potenciais de ação, o que contribuiu para efeitos colaterais significativos ou até mesmo ineficácia. Sendo assim, a utilização do composto acabou sendo renegada pelo meio científico e se popularizando apenas pelas suas capacidades psicoativas, gerando um quadro de preconceito na sociedade em relação ao seu uso (FONSECA et al., 2013).

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

No entanto, com a evolução científica novos métodos científicos foram desenvolvidos e aprimorados, tornando factível o isolamento seguro e regular dos princípios ativos da maconha. Conseqüentemente, o estudo da erva voltou a estar em voga e novas aplicabilidades foram investigadas.

O Sistema Endocanabinóide (SECB) é formado por substâncias endocanabinóides, receptores endocanabinóides e enzimas que fazem a síntese e degradação dos endocanabinóides. O próprio corpo humano é capaz de fazer a produção endógena das substâncias endocanabinóides, que são assim chamadas por apresentarem grande semelhança com os compostos que são derivados diretamente da planta de cânhamo. Logo, tanto as substâncias endógenas quanto às exógenas obtidas pela ingestão de canabinóides são capazes de interagir com os receptores endocanabinóides localizados em todo o corpo humano, desencadeando mecanismos fisiológicos e controle da homeostase (LU, MACKIE, 2016).

Até o presente momento, existem dois receptores endocanabinóides descobertos, ambos são metabotrópicos, CB1 e CB2. O CB1 é expresso majoritariamente no SNC. O CB2 está em menor concentração no SNC, ou seja, predomina no sistema nervoso periférico e sistema imunológico (GONTIJO, CASTRO, 2015).

Os canabinóides endógenos, que são miméticos aos exógenos, identificados são a araquidoniletanolamina (anandamida, AEA) e a 2-araquidonilglicerol (2-AG). Essas substâncias não ficam armazenadas nas células, uma vez que são produzidas por demanda e estímulo. Por sua vez, após liberação pelos neurônios e ocorrência de suas repercussões nos receptores específicos, esses compostos sofrem degradação enzimática (BASAVARAJAPPA, 2007).

Sabe-se que o THC interage, principalmente, com os receptores CB1 para desencadear as ações psicoativas. Porém, o Canabidiol apresenta sua ação relacionada com os receptores CB2, conseqüentemente, apresenta atuação evidenciada no SNP e sistema imunológico, regulando o sistema fisiológico, como percepção da dor, processos inflamatórios, metabolismo, termorregulação e entre outras (PACHER, KUNOS, 2006).

Os fenômenos isquêmicos derivam da interrupção do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, iniciam uma cascata de hipóxia nos tecidos afetados. Sendo assim, a baixa oxigenação acarreta na morte tecidual, pela ausência de O₂ e nutrientes necessários para o bom

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

funcionamento sistêmico. Por sua vez, eventos necróticos suscitam a atuação do sistema imunológico na tentativa de reparar a região, porém em casos de exacerbação ocorre uma suscetibilidade para desencadear a progressão e intensificação de focos inflamatórios.

O Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, portanto, implica na ocorrência de inflamações, que são intimamente relacionadas com o grau de gravidade das comorbidades desenvolvidas por tais pacientes. Considera-se que as complicações do AVCi são intensificadas em relação a área acometida, ou seja, os quadros clínicos com maior área isquemiada repercute em inflamações mais acentuadas, que proporcionam piora dos prognósticos e qualidade de vida.

Em virtude do potencial demonstrado pelo CBD na atenuação de processos inflamatórios ao interagir com os receptores específicos CB2, que compõem o sistema endocanabinóide é possível inferir que com a administração controlada e orientada por profissionais capacitados da área de saúde desse recurso inovador será possível atenuar a proporção dos eventos inflamatórios, o que pode conferir ao paciente pós-AVCi menor probabilidade de sequelas neurológicas e motoras.

Diante da prevalência acentuada de acidente vascular isquêmico no Brasil e no mundo fica evidente que a doença exige maior interesse e estudos do meio científico, que almejam a descoberta de novas oportunidades terapêuticas, com potenciais de reduzir reincidências e futuras complicações decorrentes de danos neurológicos e sistêmicos. Podemos concluir que uso do Canabidiol para propiciar neuroproteção em pacientes acometidos por AVCi demonstra a repercussão efetiva da substância no organismo ressaltando a indispensabilidade de novas terapêuticas passíveis de melhorar a qualidade de vida e restringir futuras complicações decorrentes de tal patologia.

CONCLUSÃO

Os dados demonstram que o Acidente Vascular Cerebral (AVC) corresponde a segunda maior causa de mortalidade no mundo, portanto é responsável por cerca de 10% dos óbitos mundiais, predominantemente, atinge adultos e idosos. Vale salientar que 80% das ocorrências de AVC são qualificadas na modalidade isquemia, isto é, decorre da interrupção do fluxo sanguíneo no cérebro. Visto que os indivíduos acometidos por tal fenômeno se encontram propensos para o desenvolvimento de comorbidades, devido à suscetibilidade para processos

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

inflamatórios, que ocorrem na tentativa de restabelecer a região afetada. Dessa forma, a utilização terapêutica de medicamentos à base de CBD, que apresentam potencial para contenção de inflamações locais, é uma prerrogativa para melhorar o prognóstico e prevenir complicações, que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes que sofreram AVCi. Sendo assim, tal tema é relevante pois está de acordo com as necessidades que o público alvo do artigo vivencia e apresentam uma temática inovadora, que perdura em voga no meio científico, uma vez que as oportunidades medicinais da *Cannabis sativa* estão constantemente em processo de apuração e aprovação no campo da fitoterapia. Porém, carecem maiores estudos investigacionais sobre a aplicabilidade do CBD e a quebra de paradigmas e preconceitos por parte da sociedade.

REFERÊNCIAS

GONTIÈS, Bernard; DE ARAÚJO, Ludgleydson Fernandes. **Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica**. Mneme-Revista de Humanidades, v. 4, n. 07, 2003.

COUTINHO, Maria da Penha de L.; ARAÚJO, Ludgleydson Fernandes de; GONTIÈS, Bernard. **Uso da maconha e suas representações sociais: estudo comparativo entre universitários**. Psicologia em estudo, v. 9, p. 469-477, 2004.

United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). **Global illicit drug trends 2016**. Vienna: UNODCCP, 2016.

COUTINHO, Carolina; TOLEDO, L; BASTOS, F. I. **Epidemiologia do uso de substâncias psicoativas no Brasil**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2019.

RIBEIRO, Marcelo et al. **Abuso e dependência da maconha**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 51, p. 247-249, 2005.

CARLINI, Elisaldo Araújo. **A história da maconha no Brasil**. Jornal brasileiro de psiquiatria, v. 55, p. 314-317, 2006.

GONTIJO, Érika Cardoso et al. **Canabidiol e suas aplicações terapêuticas**. Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres, v. 5, n. 1, 2016.

DE PAULA PIASSAROLI, Cláudia Araújo et al. **Modelos de reabilitação fisioterápica em pacientes adultos com sequelas de AVC isquêmico**. Revista Neurociências, v. 20, n. 1, p. 128-137, 2012.

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

FONSECA, B. M. et al. **O Sistema Endocanabinóide—uma perspectiva terapêutica.** Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.

GODOY-MATOS, Amélio F., et al. **O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, p. 390-399, 2006.

OLIVEIRA, Leandro Jorge Nunes de Carvalho. **Sistema endocanabinóide e neuroproteção no sistema nervoso central.** 2009.

LARRUSSA, Giovanni Tognela et al. **A influência do sistema endocanabinóide na fisiopatologia da esclerose múltipla.** J Health Sci Inst, v. 33, n. 3, p. 274-9, 2015.

DOS SANTOS, Lucas Bezerra; WATERS, Camila. **Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por acidente vascular cerebral: revisão integrativa.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 1, p. 2749-2775, 2020.

ALMEIDA, Sara Regina Meira. **Análise epidemiológica do acidente vascular cerebral no Brasil.** Revista Neurociências, v. 20, n. 4, p. 481-482, 2012.

LOBO, Pedro Giovanni Garonce Alves, et al. **Epidemiologia do acidente vascular cerebral isquêmico no Brasil no ano de 2019, uma análise sob a perspectiva da faixa etária.** Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 1, p. 3498-3505, 2021.

FLORES, Leandro Ebling; ZAMIN, Lauren Lúcia. **Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas.** Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 16, n. 2, p. 224-229, 2017.

ALVAREZ, Francisco J. et al. **Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets.** Pediatric research, v. 64, n. 6, p. 653-658, 2008.

CAPETTINI, Luciano SA et al. **Update on the role of cannabinoid receptors after ischemic stroke.** Mediators of inflammation, v. 2012, 2012.

ENGLAND, Timothy J. et al. **Cannabinoids in experimental stroke: a systematic review and meta-analysis.** Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, v. 35, n. 3, p. 348-358, 2015.

FERNÁNDEZ-RUIZ, Javier; MORO, María A.; MARTÍNEZ-ORGADO, José. **Cannabinoids in neurodegenerative disorders and stroke/brain trauma: from preclinical models to clinical applications.** Neurotherapeutics, v. 12, n. 4, p. 793-806, 2015.

LIU, Shanshan et al. **Neutrophil-Biomimetic “Nanobuffer” for Remodeling the Microenvironment in the Infarct Core and Protecting Neurons in the Penumbra via**

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas

Neutralization of Detrimental Factors to Treat Ischemic Stroke. ACS Applied Materials & Interfaces, v. 14, n. 24, p. 27743-27761, 2022.

KHAKSAR, Sepideh et al. Antioxidant and anti-apoptotic effects of cannabidiol in model of ischemic stroke in rats. Brain Research Bulletin, v. 180, p. 118-130, 2022.

HAYAKAWA, Kazuhide et al. Repeated treatment with cannabidiol but not Δ^9 -tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. Neuropharmacology, v. 52, n. 4, p. 1079-1087, 2007.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. An introduction to the endogenous cannabinoid system. Biological psychiatry, v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016.

BASAVARAJAPPA, Balapal S. Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism. Protein and peptide letters, v. 14, n. 3, p. 237-246, 2007.

PACHER, Pál; BÁTKAI, Sándor; KUNOS, Jorge. O sistema endocanabinóide como alvo emergente da farmacoterapia. Revisões farmacológicas, v. 58, n. 3, pág. 389-462, 2006.

¹ Acadêmica de medicina no Centro Universitário Atenas, e-mail malupanizzi@gmail.com

² Acadêmica de enfermagem no Centro Universitário Atenas

³ Professor, mestre e orientador no Centro Universitário Atenas