



C A P Í T U L O 1

Efeitos Neuroprotetores do Canabidiol: Potencial Terapêutico nas Doenças de Alzheimer e Parkinson

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34214252011>

Mariana da Silva Mendes

Centro Universitário Univel - Cascavel, Paraná, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/0812918629247799>

Tiago Tizziani

Centro Universitário Univel - Cascavel, Paraná, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-2651-0557>

RESUMO: O canabidiol (CBD), principal fitocanabinoide não psicoativo da *Cannabis sativa*, tem se destacado como um promissor agente neuroprotetor em doenças neurodegenerativas, especialmente na Doença de Alzheimer (DA) e na Doença de Parkinson (DP). Este estudo teve como objetivo analisar o potencial terapêutico do CBD nessas patologias por meio de uma revisão integrativa da literatura recente, reunindo evidências provenientes de pesquisas experimentais e clínicas que investigam seus efeitos sobre sintomas cognitivos e comportamentais. Os estudos pré-clínicos demonstram que o CBD exerce ações anti-inflamatórias, antioxidantes e moduladoras de vias relacionadas à excitotoxicidade e à agregação proteica, processos fundamentais na fisiopatologia da DA e da DP. Na DA, observa-se redução da formação de β -amiloide e tau hiperfosforilada, modulação da ativação microglial e aumento da expressão de fatores neurotróficos, resultando em melhora cognitiva e preservação sináptica. Na DP, o CBD protege neurônios dopaminérgicos contra apoptose, diminui a agregação de α -sinucleína e atenua a neuroinflamação, promovendo melhora motora e cognitiva em modelos animais. Esses efeitos decorrem da interação do composto com múltiplos alvos moleculares, incluindo receptores CB1, TRPV1 e PPAR- γ , além da modulação de vias como TLR4–NF κ B e JAK–STAT. Apesar das evidências experimentais robustas, ainda não há ensaios clínicos controlados suficientes para confirmar sua eficácia e segurança em humanos. Assim, embora

o CBD apresente potencial terapêutico relevante como agente neuroprotetor em doenças neurodegenerativas, seu uso clínico requer cautela e depende de estudos translacionais mais abrangentes.

PALAVRAS-CHAVE: canabidiol; neuroproteção; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; neuroinflamação.

Neuroprotective Effects of Cannabidiol: Therapeutic Potential in Alzheimer's and Parkinson's Diseases

ABSTRACT: Cannabidiol (CBD), the main non-psychoactive phytocannabinoid of *Cannabis sativa*, has emerged as a promising neuroprotective agent in neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD). This study aimed to analyze the therapeutic potential of CBD in these conditions through an integrative review of recent literature, compiling evidence from experimental and clinical research investigating its effects on cognitive and behavioral symptoms. Preclinical studies demonstrate that CBD exhibits anti-inflammatory, antioxidant, and modulatory actions on pathways related to excitotoxicity and protein aggregation, which are fundamental processes in the pathophysiology of AD and PD. In AD, CBD reduces β -amyloid deposition and hyperphosphorylated tau, modulates microglial activation, and enhances the expression of neurotrophic factors, resulting in cognitive improvement and synaptic preservation. In PD, CBD protects dopaminergic neurons against apoptosis, decreases α -synuclein aggregation, and attenuates neuroinflammation, promoting motor and cognitive improvements in animal models. These effects arise from the compound's interaction with multiple molecular targets, including CB1, TRPV1, and PPAR- γ receptors, as well as the modulation of pathways such as TLR4–NF κ B and JAK–STAT. Despite the robust experimental evidence, controlled clinical trials are still insufficient to confirm its efficacy and safety in humans. Therefore, although CBD presents significant therapeutic potential as a neuroprotective agent in neurodegenerative diseases, its clinical application requires caution and depends on more comprehensive translational studies.

KEYWORDS: cannabidiol; neuroprotection; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; neuroinflammation.

INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD) apresenta efeitos neuroprotetores relevantes em modelos pré-clínicos nas doenças de Alzheimer e Parkinson, principalmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e moduladoras da neurotoxicidade. Em Alzheimer, o CBD demonstrou reduzir a agregação de β -amiloide e tau

hiperfosforilada, atenuar neuroinflamação por modulação da atividade microglial e promover a liberação de fatores neurotróficos, resultando em melhora cognitiva e redução do dano sináptico em modelos animais (Chen, 2023; Mello-Hortega, 2025; Toledano, 2025; Raïch, 2025). O CBD também reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (EROs), além de favorecer a polarização microglial para um fenótipo neuroprotetor (Raïch, 2025).

Em modelos de Parkinson, o CBD mostrou-se capaz de proteger neurônios dopamínérgicos contra apoptose e neuroinflamação, reduzindo a ativação de astrócitos e microglia, a agregação de α -sinucleína e o estresse oxidativo (Giuliano, 2021; Wang, 2022; Santos, 2025). Em relação ao mecanismo de ação, o CBD atua através de múltiplos alvos, incluindo receptores CB1, TRPV1, PPAR- γ e modulação de vias como TLR4-NF κ B e JAK-STAT, além de aumentar a expressão de fatores neurotróficos como CNTF (Silvestro, 2020; Giuliano, 2021; Yousaf, 2022; Okrah, 2025). Em modelos animais, o uso crônico de CBD resultou em melhora motora, cognitiva e redução da degeneração nigroestriatal (Giuliano, 2021; Wang, 2022; Santos, 2025).

Apesar do potencial terapêutico, ensaios clínicos robustos ainda são necessários para definir eficácia, segurança, dose e janela terapêutica para utilização do CBD em doenças neurodegenerativas.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, método que possibilita a identificação, análise crítica e síntese dos resultados de estudos previamente publicados sobre um determinado tema. A adoção dessa metodologia justifica-se por sua natureza abrangente, que permite integrar diferentes delineamentos de pesquisa — incluindo estudos experimentais, clínicos, observacionais e revisões teóricas — a fim de reunir evidências consistentes acerca dos efeitos do canabidiol (CBD) nas doenças neurodegenerativas, com ênfase na doença de Alzheimer (DA) e na doença de Parkinson (DP). Essa abordagem possibilita uma compreensão ampliada dos mecanismos de ação, das potenciais aplicações terapêuticas e das limitações do uso do CBD, além de permitir comparações entre seus potenciais efeitos farmacológicos.

Estratégia de busca e seleção dos estudos

A busca dos artigos foi conduzida de maneira sistemática nas bases de dados PubMed, Web of Science e ScienceDirect. A seleção dos descritores foi realizada

com base na pertinência ao tema investigado. Utilizaram-se os seguintes termos, de forma isolada ou combinada por operadores booleanos (AND/OR): “*cannabidiol*”, “*Alzheimer’s disease*”, “*Parkinson’s disease*”, “*neuroprotection*”, “*neuroinflammation*”.

A seleção dos estudos seguiu os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente, garantindo a consistência científica e metodológica da amostra final analisada.

Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes requisitos:

Artigos publicados entre 2020 e 2025; Estudos redigidos em inglês; Publicações que abordem o uso do CBD no tratamento da DA e/ou DP; Tipos de estudos elegíveis: ensaios clínicos; Estudos experimentais *in silico*, *in vitro* e *in vivo*; Revisões sistemáticas ou narrativas; Estudos clínicos observacionais; Trabalhos sobre mecanismos de ação, efeitos terapêuticos ou estudos de PK/PD do CBD.

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que apresentaram uma ou mais das seguintes características:

Artigos publicados antes de 2020; Publicações em outros idiomas; Estudos cujo foco não fosse o CBD; Trabalhos que não relacionassem o CBD às doenças de Alzheimer ou Parkinson ou sua fisiopatologia; Artigos sem acesso ao texto completo; Relevância da pesquisa e periódicos; Estudos com dados insuficientes ou que que não contemplassem os objetivos da revisão.

Procedimentos metodológicos

A busca foi realizada seguindo os descritores definidos e os critérios de inclusão e exclusão. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para triagem preliminar dos artigos. Os estudos potencialmente relevantes foram selecionados para a leitura integral, etapa em que foram avaliados quanto aos objetivos, metodologias, principais achados e conclusões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a leitura dos artigos selecionados, os resultados foram organizados de forma integrativa, possibilitando a construção de uma análise crítica e discussão comparativa das evidências relevantes publicadas entre 2020 e 2025.

Autores / Ano	Título do Estudo	Principais Resultados
Raja A et al., 2020	Attenuation of Oxidative Stress by Cannabinoids and Cannabis Extracts in Differentiated Neuronal Cells	Efeitos antioxidantes dos canabinoides; extratos apresentam ação antioxidante significativa.
Silvestro S et al., 2020	Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease	CBD atua via GPCRs e modulação GABAérgica.
Zadik-Weiss L et al., 2020	Feline cognitive dysfunction as a model for Alzheimer's disease in the research of CBD as a potential treatment-a narrative review	Modelo felino proposto para estudos com CBD.
Cooray R, Gupta V, Suphioglu C, 2020	Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review	Superexpressão de receptores reduz neuroinflamação.
Watt G et al., 2020	Chronic Treatment with 50 mg/kg Cannabidiol Improves Cognition and Moderately Reduces A β 40 Levels in 12-Month-Old Male A β PPswe/PS1 Δ E9 Transgenic Mice	Redução de placas A β amiloide e melhora cognitiva.
Li H et al., 2020	Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease	Efeitos neuroprotetores do CBD.
Zhao J et al. 2022	Effects of Cannabidiol on Parkinson's Disease in a Transgenic Mouse Model by Gut-Brain Metabolic Analysis	Efeitos neuroprotetores do CBD na DP.

Faria SM et al., 2020	Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease	Redução de ansiedade e tremores.
Cassano T et al., 2020	From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases	CBD como candidato multitarget.
Ferreira-Junior NC et al., 2020	Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease	Ação sobre estresse oxidativo, a-sinucleína e apoptose.
Schurman LD et al., 2020	Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology	Revisão detalhada do ECS.
Junior NC et al., 2020	Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia	Potencial terapêutico em DP e LID.
Ozarowski M et al., 2021	Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action	Efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios.
Giuliano C et al. 2021	Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease.	Neuroproteção do CBD.
Zhang XB et al., 2022	Roles of Cannabidiol in the Treatment and Prevention of Alzheimer's Disease by Multi-target Actions	Ação multitarget (ECS/PPAR/TRPV1).

Zhang Y et al., 2022	Cannabidiol protects against Alzheimer's disease in <i>C. elegans</i> via ROS scavenging activity of its phenolic hydroxyl groups	Propriedades antioxidantes do CBD.
Abate G, Uberti D, Tambaro S, 2021	Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy	Evidências clínicas e pré-clínicas.
Charytoniuk T et al., 2021	Cannabidiol - A phytocannabinoid that widely affects sphingolipid metabolism under conditions of brain insulin resistance	Redução da resistência à insulina e fosforilação de tau.
Amini M et al., 2022	The Effect of Cannabidiol Coated by Nano-Chitosan on Learning and Memory, Hippocampal CB1 and CB2 Levels, and Amyloid Plaques in an Alzheimer's Disease Rat Model	Redução de placas A β amiloide e melhora cognitiva.
Franco GRR, Smid S, Viegas C, 2021	Phytocannabinoids: General Aspects and Pharmacological Potential in Neurodegenerative Diseases	Revisão geral dos efeitos neuroprotetores.
Scheltens P et al., 2021	Alzheimer's disease	Revisão fisiopatológica da DA.
Paes-Colli Y et al., 2022	Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice	Evidências em DA, DP e EM.
Bhunia S et al., 2022	Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review	Ênfase em inflamação e estresse oxidativo.

Viana MB et al., 2022	<i>Cannabis sativa</i> and Cannabidiol: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases?	Ação multitarget em DA/DP.
Wang L et al. 2022	Cannabidiol Alleviates the Damage to Dopaminergic Neurons in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinson's Disease Mice Via Regulating Neuronal Apoptosis and Neuroinflammation	CBD e Neuroinflamação
Bahji A et al., 2022	Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review	Revisão sistemática em DA/DP/DH.
Yousaf M et al. 2022	Neuroprotection of Cannabidiol, Its Synthetic Derivatives and Combination Preparations against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Neurological Disorders.	Neuroproteção do CBD.
Chen L et al., 2023	Assessing Cannabidiol as a Therapeutic Agent for Preventing and Alleviating Alzheimer's Disease Neurodegeneration	Redução de dano neuronal e melhora cognitiva.
Tambe SM et al., 2023	Neuroprotective potential of cannabidiol: Molecular mechanisms and clinical implications	Mecanismos moleculares e implicações clínicas.

Lirio PHC et al. 2024	Cannabidiol: Pharmacodynamics and pharmacokinetic in the context of neuropsychiatric disorders	PK/PD do CBD.
Del-Bel E et al. 2024	A journey through cannabidiol in Parkinson's disease	Potencial uso do CBD na DP.
Mello-Hortega JV et al. 2025	Cannabidiol and Alzheimer Disease: A Comprehensive Review and In Silico Insights Into Molecular Interactions	Mecanismo de ação do CBD na DA.
Toledano RS et al. 2025	Cannabidiol prevents cognitive and social deficits in a male rat model of Alzheimer's disease through CB1 activation and inflammation modulation.	CBD modulando a inflamação.
Santos JCCD et al. 2025	Neuroprotective effects of a cannabidiol nanoemulsion in a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: Insights into the gut-brain axis	Neuroproteção do CBD.
Okrah EA et al. 2025	Cannabidiol and Parkinson's disease: Investigating receptor interactions and their therapeutic implications.	Mecanismo de ação do CBD na DP.
Raïch I et al. 2025	Cannabidiol as a multifaceted therapeutic agent: mitigating Alzheimer's disease pathology and enhancing cognitive function.	Mecanismo de ação do CBD na DA.

Tabela 1 – Estudos selecionados na revisão integrativa sobre os efeitos neuroprotetores do canabidiol (CBD).

A análise integrativa dos estudos apresentados evidencia que o canabidiol (CBD), representa uma alternativa promissora no contexto da neuroproteção em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP). Os trabalhos selecionados convergem para a ideia de que o CBD exerce efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, moduladores da ativação glial e reguladores da excitotoxicidade, atuando em múltiplos mecanismos envolvidos na progressão dessas doenças (Cassano et al., 2020; Franco et al., 2021; Tambe et al., 2023). A diversidade metodológica entre os estudos, incluindo o uso de modelos celulares, animais, extratos e formulações nanotecnológicas, contribui para a robustez da análise e reforça a amplitude das propriedades neuroprotetoras atribuídas ao CBD.

Observa-se que a neuroinflamação é um dos principais alvos modulados pelo CBD nos estudos avaliados. Pesquisas como as de Zhang et al. (2022) e Amini et al. (2022) demonstram que formulações nanotecnológicas potencializam a capacidade do CBD de reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, além de inibir vias sinalizadoras como NF- κ B e TLR4. Esses resultados são corroborados por Ozarowski et al. (2021) e Abate et al. (2021), que também evidenciam redução consistente de processos inflamatórios centrais e periféricos. Em modelos metabólicos, como o proposto por Zadik-Weiss et al. (2020), o CBD demonstrou mitigação de inflamação sistêmica, sugerindo que seu efeito imunomodulador extrapola o sistema nervoso central (SNC).

Em relação ao estresse oxidativo, os estudos convergem para a conclusão de que o CBD desempenha papel fundamental na redução de espécies reativas de oxigênio (EROs) e na restauração da atividade de enzimas antioxidantes. Trabalhos como os de Raja et al. (2020) e Cassano et al. (2020) demonstram que o composto reforça mecanismos endógenos de defesa antioxidante, especialmente por meio da ativação de enzimas como superóxido dismutase e catalase. Em estudos que utilizaram formulações nanotecnológicas avançadas, como nanocompósitos de quitosana contendo CBD, observou-se maior estabilidade mitocondrial e redução mais pronunciada do estresse oxidativo (Amini et al., 2022), indicando que melhorias farmacotécnicas ampliam a eficácia neuroprotetora do composto. Esses resultados são reforçados por Franco et al. (2021) e Tambe et al. (2023), que destacam o papel das mitocôndrias na neurodegeneração.

A modulação glial também se destaca nos estudos selecionados. Silvestro et al. (2020) e Cooray et al. (2020) descrevem que o CBD reduz substancialmente a ativação microglial e astrogial, contribuindo para um ambiente neuronal mais estável e menos propenso à excitotoxicidade. Essa redução se reflete na menor liberação de glutamato e diminuição de marcadores apoptóticos (Schurman et al., 2020; Yousaf et al., 2022). Adicionalmente, estudos como os de Chen et al. (2023) e

Tambe et al. (2023) relatam aumento de fatores neurotróficos, como BDNF e CNTF, que desempenham papel central na plasticidade sináptica e reparação neuronal.

A utilização de extratos de *Cannabis sativa* L., como discutido por Viana et al. (2022) e Charytoniuk et al. (2021), fortalece a hipótese do “*entourage effect*”, no qual a combinação natural de canabinoides e terpenos promove sinergia terapêutica. Outros estudos incluídos na revisão investigaram fitocanabinoides sintéticos e formulações combinadas, como relatado por Abate et al. (2021) e Paes-Colli et al. (2022), destacando que esses compostos podem atuar de forma complementar ou mais direcionada em determinadas vias celulares.

No contexto específico da doença de Alzheimer, os trabalhos demonstram que o CBD reduz a deposição de β -amiloide e tau hiperfosforilada, além de modular positivamente inflamação e função glial, resultando em melhora cognitiva e sináptica (Watt et al., 2020; Zhang et al., 2022; Amini et al., 2022; Mello-Hortega et al., 2025; Raïch et al., 2025). Em revisões abrangentes, Abate et al. (2021), Bhunia et al. (2022) e Chen et al. (2023) reforçam esses achados, destacando a ação *multitarget* do CBD, incluindo modulação de ECS, TRPV1 e PPAR- γ . Estudos como os de Charytoniuk et al. (2021) reforçam ainda o impacto metabólico do CBD, especialmente em vias relacionadas à resistência à insulina e metabolismo de esfingolipídeos.

Em modelos de doença de Parkinson, o CBD demonstrou eficácia na preservação de neurônios dopaminérgicos, redução da agregação de α -sinucleína, modulação da inflamação nigroestriatal e melhora de parâmetros motores (Ferreira-Junior et al., 2020; Wang et al., 2022; Santos et al., 2025; Okrah et al., 2025). Estudos clínicos preliminares, como Faria et al. (2020), demonstram que o CBD reduz ansiedade e tremores em indivíduos com DP, indicando benefício sintomático adicional. Revisões como as de Paes-Colli et al. (2022) e Viana et al. (2022) também apontam potencial em sintomas motores e não motores, embora reforcem a necessidade de mais estudos clínicos. Avaliações recentes, como as de Del-Bel et al. (2024), ampliam essa discussão ao reforçar a necessidade de estudos sobre dose, farmacocinética e efeitos de longo prazo.

Apesar das evidências promissoras, a revisão revela limitações importantes. A predominância de estudos pré-clínicos dificulta a extração direta para humanos, e há grande heterogeneidade nos modelos experimentais, doses, vias de administração e formulações testadas (Bahji et al., 2022; Lirio et al., 2024; Del-Bel et al., 2024). Poucos estudos avaliam efeitos de longo prazo ou potenciais efeitos adversos, o que é particularmente relevante em doenças crônicas como DA e DP. Também há escassez de estudos clínicos comparando CBD isolado e extratos integrais, bem como ensaios clínicos fase II e III para confirmar eficácia e segurança.

Os estudos analisados demonstram que o CBD apresenta amplo potencial neuroprotetor, modulando inflamação, estresse oxidativo, degeneração neuronal e plasticidade sináptica (Cassano et al., 2020; Franco et al., 2021; Bhunia et al., 2022; Tambe et al., 2023). Esses efeitos, observados em modelos celulares, animais e em ensaios clínicos preliminares (Faria et al., 2020; Bahji et al., 2022), posicionam o CBD como candidato promissor para terapias modificadoras de doenças neurodegenerativas. No entanto, a consolidação de seu uso clínico exige maior padronização metodológica, aprimoramento farmacotécnico e realização de ensaios clínicos robustos (Lirio et al., 2024; Del-Bel et al., 2024). Assim, embora os resultados atuais sejam animadores, ainda é necessária cautela até que evidências clínicas amplas e controladas estejam disponíveis.

Modulação da Neuroinflamação pelo Canabidiol

A neuroinflamação é um dos principais processos modulados pelo CBD. Estudos demonstraram que o composto reduz significativamente a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Zhang et al., 2022; Ozarowski et al., 2021; Amini et al., 2022). Além disso, o CBD inibe vias moleculares como NF- κ B, TLR4 e JAK-STAT, modulando cascatas responsáveis pela disfunção neuronal (Abate et al., 2021; Bhunia et al., 2022; Yousaf et al., 2022).

Em modelos metabólicos, como Zadik-Weiss et al. (2020), o CBD reduziu inflamação sistêmica associada à resistência à insulina, condição relevante para o agravamento da DA. Em modelos neurodegenerativos mais específicos, estudos como os de Paes-Colli et al. (2022) e Viana et al. (2022) demonstraram redução da ativação microglial e restauração de ambientes neuroquímicos propícios à plasticidade neuronal.

Redução do Estresse Oxidativo e Proteção Mitocondrial

O CBD exerce ação robusta na modulação do estresse oxidativo. Raja et al. (2020) demonstram que o CBD reduz a produção de EROS e aumenta a atividade de enzimas antioxidantes. Estudos de Cassano et al. (2020) e Franco et al. (2021) reforçam sua capacidade de estabilização mitocondrial. A introdução de formulações nanotecnológicas contendo CBD, como a nano-quitosana de Amini et al. (2022), potencializa esses efeitos e promove redução de placas de A β e melhora cognitiva. Assim, o CBD se consolida como modulador de eventos centrais que antecedem a neurodegeneração.

Modulação da Ativação Glial e Excitotoxicidade

A ativação excessiva de microglia e astrócitos contribui diretamente para excitotoxicidade e apoptose neuronal. Estudos como Silvestro et al. (2020) e Schurman et al. (2020) demonstram que o CBD reduz substancialmente a ativação glial. A redução da excitotoxicidade está associada à menor liberação de glutamato e à modulação de vias apoptóticas (Yousaf et al., 2022; Cassano et al., 2020). Além disso, estudos como Chen et al. (2023), Tambe et al. (2023) e Mello-Hortega et al. (2025) relatam aumento da expressão de fatores neurotróficos, contribuindo para a plasticidade sináptica e reparação celular.

Evidências Específicas em Doença de Alzheimer

No contexto da DA, estudos como os de Zhang et al. (2022), Amini et al. (2022) e Watt et al. (2020) demonstram redução de A β , tau hiperfosforilada e inflamação glial. Revisões de Abate et al. (2021) e Bhunia et al. (2022) reforçam a ação multitarget do CBD. Mello-Hortega et al. (2025) e Raïch et al. (2025) demonstram, ainda, melhora cognitiva e modulação favorável da função sináptica. Charytoniuk et al. (2021) evidenciam efeitos metabólicos complementares. Assim, o CBD apresenta potencial como modulador da progressão da DA.

Evidências Específicas em Doença de Parkinson

Na DP, há forte evidência de proteção dopamínérgica, redução da agregação de α -sinucleína e melhora de parâmetros motores (Ferreira-Junior et al., 2020; Wang et al., 2022; Santos et al., 2025; Okrah et al., 2025). Estudos clínicos preliminares, como Faria et al. (2020), apontam melhora de ansiedade e tremores. Revisões como Paes-Colli et al. (2022), Viana et al. (2022) e Del-Bel et al. (2024) complementam esses achados ao discutir mecanismos e desafios clínicos.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstram que o CBD apresenta amplo potencial neuroprotector, modulando neuroinflamação, estresse oxidativo, ativação glial, excitotoxicidade e desregulação sináptica (Cassano et al., 2020; Franco et al., 2021; Bhunia et al., 2022; Tambe et al., 2023). Esses efeitos, observados em modelos celulares, animais e ensaios clínicos preliminares (Faria et al., 2020; Bahji et al., 2022), posicionam o CBD como candidato promissor no tratamento da DA e DP. No entanto, há necessidade de padronização metodológica, formulações aprimoradas e ensaios clínicos robustos para validação de sua eficácia e segurança (Lirio et al., 2024; Del-Bel et al., 2024).

REFERÊNCIAS

- Abate G, Uberti D, Tambaro S. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. *Biology* (Basel). 2021 Jun 17;10(6):542. doi: 10.3390/biology10060542. PMID: 34204237; PMCID: PMC8234911.
- Amini M, Abdolmaleki Z. The Effect of Cannabidiol Coated by Nano-Chitosan on Learning and Memory, Hippocampal CB1 and CB2 Levels, and Amyloid Plaques in an Alzheimer's Disease Rat Model. *Neuropsychobiology*. 2022;81(3):171-183. doi: 10.1159/000519534. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34727550.
- Bahji A, Breward N, Duff W, Absher N, Patten SB, Alcorn J, Mousseau DD. Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review. *J Cannabis Res*. 2022 Mar 14;4(1):11. doi: 10.1186/s42238-022-00119-y. PMID: 35287749; PMCID: PMC8922797.
- Bhunia S, Kolishetti N, Arias AY, Vashist A, Nair M. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 25;13:989717. doi: 10.3389/fphar.2022.989717. PMID: 36386183; PMCID: PMC9640911.
- Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, Avolio C, Serviddio G. From *Cannabis sativa* to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front Pharmacol*. 2020 Mar 6;11:124. doi: 10.3389/fphar.2020.00124. PMID: 32210795; PMCID: PMC7069528.
- Charytoniuk T, Sztolszener K, Harasim-Symbor E, Berk K, Chabowski A, Konstantynowicz-Nowicka K. Cannabidiol - A phytocannabinoid that widely affects sphingolipid metabolism under conditions of brain insulin resistance. *Biomed Pharmacother*. 2021 Oct;142:112057. doi: 10.1016/j.bioph.2021.112057. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34435590.
- Chen L, Sun Y, Li J, Liu S, Ding H, Wang G, Li X. Assessing Cannabidiol as a Therapeutic Agent for Preventing and Alleviating Alzheimer's Disease Neurodegeneration. *Cells*. 2023 Nov 21;12(23):2672. doi: 10.3390/cells12232672. PMID: 38067101; PMCID: PMC10705747.
- Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol*. 2020 Nov;57(11):4878-4890. doi: 10.1007/s12035-020-02054-6. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32813239; PMCID: PMC7515854.
- Del-Bel E, Barros-Pereira N, Moraes RP, Mattos BA, Alves-Fernandes TA, Abreu LB, Nascimento GC, Escobar-Espinal D, Pedrazzi JFC, Jacob G, Milan BA, Bálico GG, Antonieto LR. A journey through cannabidiol in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2024;177:65-93. doi: 10.1016/bs.irn.2024.04.015. Epub 2024 Jun 29. PMID: 39029991.

Faria SM, de Morais Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JAS, Chagas MHN. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2020 Feb;34(2):189-196. doi: 10.1177/0269881119895536. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31909680.

Ferreira-Junior NC, Campos AC, Guimarães FS, Del-Bel E, Zimmermann PMDR, Brum Junior L, Hallak JE, Crippa JA, Zuardi AW. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz J Psychiatry*. 2020 Apr;42(2):218-224. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0460. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31314869; PMCID: PMC7115443.

Franco GRR, Smid S, Viegas C. Phytocannabinoids: General Aspects and Pharmacological Potential in Neurodegenerative Diseases. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(4):449-464. doi: 10.2174/1570159X18666200720172624. PMID: 32691712; PMCID: PMC8206465.

Giuliano C, Francavilla M, Ongari G, Petese A, Ghezzi C, Rossini N, Blandini F, Cerri S. Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 18;22(16):8920. doi: 10.3390/ijms22168920. PMID: 34445626; PMCID: PMC8396349.

Junior NCF, Dos-Santos-Pereira M, Guimarães FS, Del Bel E. Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Neurotox Res*. 2020 Jan;37(1):12-29. doi: 10.1007/s12640-019-00109-8. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31637586.

Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L, Wang Y, Liang C. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*. 2020 Apr 15;192:112163. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112163. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32109623.

Lirio PHC, Gaspari PDM, Campos AC. Cannabidiol: Pharmacodynamics and pharmacokinetic in the context of neuropsychiatric disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2024;177:11-27. doi: 10.1016/bs.irn.2024.05.001. Epub 2024 Jul 3. PMID: 39029981.

Mello-Hortega JV, de Oliveira CS, de Araujo VS, Furtado-Alle L, Tureck LV, Souza RLR. Cannabidiol and Alzheimer Disease: A Comprehensive Review and In Silico Insights Into Molecular Interactions. *Eur J Neurosci*. 2025 Aug;62(4):e70229. doi: 10.1111/ejn.70229. PMID: 40859865; PMCID: PMC12381694.

Okrah EA, Allan C, Doblin MS, Annesley SJ. Cannabidiol and Parkinson's disease: Investigating receptor interactions and their therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2025 Oct 27;277:108943. doi: 10.1016/j.pharmthera.2025.108943. Epub ahead of print. PMID: 41161354.

Ozarowski M, Karpiński TM, Zielińska A, Souto EB, Wielgus K. Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 21;22(9):4294. doi: 10.3390/ijms22094294. PMID: 33919010; PMCID: PMC8122338.

Paes-Colli Y, Aguiar AFL, Isaac AR, Ferreira BK, Campos RMP, Trindade PMP, de Melo Reis RA, Sampaio LS. Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice. *Front Cell Neurosci.* 2022 May 30;16:917164. doi: 10.3389/fncel.2022.917164. PMID: 35707521; PMCID: PMC9189313.

Raïch I, Lillo J, Rebassa JB, Griñán-Ferré C, Bellver-Sanchis A, Reyes-Resina I, Franco R, Pallàs M, Navarro G. Cannabidiol as a multifaceted therapeutic agent: mitigating Alzheimer's disease pathology and enhancing cognitive function. *Alzheimers Res Ther.* 2025 May 20;17(1):109. doi: 10.1186/s13195-025-01756-0. PMID: 40394655; PMCID: PMC12090481.

Raja A, Ahmadi S, de Costa F, Li N, Kerman K. Attenuation of Oxidative Stress by Cannabinoids and Cannabis Extracts in Differentiated Neuronal Cells. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Oct 22;13(11):328. doi: 10.3390/ph13110328. PMID: 33105840; PMCID: PMC7690570.

Santos JCCD, Aquino PEA, Rebouças CDSM, Sallem CC, Guizardi MPP, Noleto FM, Zampieri DS, Ricardo NMPS, Brito DHA, Silveira ER, Leitão RFC, Brito GAC, Viana GSB. Neuroprotective effects of a cannabidiol nanoemulsion in a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: Insights into the gut-brain axis. *Eur J Pharmacol.* 2025 Sep 5;1002:177748. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177748. Epub 2025 May 25. PMID: 40425082.

Silvestro S, Schepici G, Bramanti P, Mazzon E. Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease. *Molecules.* 2020 Nov 7;25(21):5186. doi: 10.3390/molecules25215186. PMID: 33171772; PMCID: PMC7664437.

Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667416; PMCID: PMC8354300.

Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;258:323-353. doi: 10.1007/164_2019_298. PMID: 32236882; PMCID: PMC8637936.

Tambe SM, Mali S, Amin PD, Oliveira M. Neuroprotective potential of cannabidiol: Molecular mechanisms and clinical implications. *J Integr Med.* 2023 May;21(3):236-244. doi: 10.1016/j.jim.2023.03.004. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36973157.

Toledano RS, Akirav I. Cannabidiol prevents cognitive and social deficits in a male rat model of Alzheimer's disease through CB1 activation and inflammation modulation. *Neuropsychopharmacology.* 2025 Dec;50(13):1916-1927. doi: 10.1038/s41386-025-02213-0. Epub 2025 Aug 26. PMID: 40859005; PMCID: PMC12603115.

Viana MB, de Aquino PEA, Estadella D, Ribeiro DA, Viana GSB. *Cannabis sativa* and Cannabidiol: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases? *Med Cannabis Cannabinoids*. 2022 Nov 14;5(1):207-219. doi: 10.1159/000527335. PMID: 36467781; PMCID: PMC9710321.

Wang L, Wu X, Yang G, Hu N, Zhao Z, Zhao L, Li S. Cannabidiol Alleviates the Damage to Dopaminergic Neurons in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinson's Disease Mice Via Regulating Neuronal Apoptosis and Neuroinflammation. *Neuroscience*. 2022 Aug 21;498:64-72. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.06.036. Epub 2022 Jul 2. PMID: 35792194.

Watt G, Shang K, Zieba J, Olaya J, Li H, Garner B, Karl T. Chronic Treatment with 50mg/kg Cannabidiol Improves Cognition and Moderately Reduces A β 40 Levels in 12-Month-Old Male A β PPswe/PS1 Δ E9 Transgenic Mice. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(3):937-950. doi: 10.3233/JAD-191242. PMID: 32116258.

Yousaf M, Chang D, Liu Y, Liu T, Zhou X. Neuroprotection of Cannabidiol, Its Synthetic Derivatives and Combination Preparations against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Neurological Disorders. *Molecules*. 2022 Aug 4;27(15):4961. doi: 10.3390/molecules27154961. PMID: 35956911; PMCID: PMC9370304.

Zadik-Weiss L, Ritter S, Hermush V, Asher N, Avital A, Or R. Feline cognitive dysfunction as a model for Alzheimer's disease in the research of CBD as a potential treatment-a narrative review. *J Cannabis Res*. 2020 Dec 17;2(1):43. doi: 10.1186/s42238-020-00054-w. PMID: 33526138; PMCID: PMC7819322.

Zhang XB, Li J, Gu J, Zeng YQ. Roles of Cannabidiol in the Treatment and Prevention of Alzheimer's Disease by Multi-target Actions. *Mini Rev Med Chem*. 2022;22(1):43-51. doi: 10.2174/1389557521666210331162857. PMID: 33797364.

Zhang Y, Li H, Jin S, Lu Y, Peng Y, Zhao L, Wang X. Cannabidiol protects against Alzheimer's disease in *C. elegans* via ROS scavenging activity of its phenolic hydroxyl groups. *Eur J Pharmacol*. 2022 Mar 15;919:174829. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174829. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35181336.

Zhao J, Gao X, Zhao L, Wang Y, Zhang J, Liu S. Effects of Cannabidiol on Parkinson's Disease in a Transgenic Mouse Model by Gut-Brain Metabolic Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Mar 22;2022:1525113. doi: 10.1155/2022/1525113. PMID: 35360659; PMCID: PMC8964161.