

Revista Brasileira de SAÚDE

ISSN 3085-8208

vol. 1, n. 4, 2025

... ARTIGO 3

Data de Aceite: 12/09/2025

INFLUÊNCIA DO USO DO FITOCANABINOIDE CANABIDIOL EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Bruna Coelho Cavalheri

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil

<https://lattes.cnpq.br/1679020008968127>

Teresa de Sousa Mendonça

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil

<http://lattes.cnpq.br/3915201909464526>

Isadora Lima de Oliveira

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil

<https://lattes.cnpq.br/6872177232954683>

Marcela Araújo da Silva

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil

<http://lattes.cnpq.br/1001039986676585>

Luana de Queiroz Souza

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil

<https://orcid.org/0009-0005-3061-6855>



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

João Eduardo de Sousa Mendonça

Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8204332740386886>

Marina de Souza Rodrigues

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4923004759243466>

Raquel Alves de Moraes

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil
<https://orcid.org/0009-0002-8357-7763>

Maria Clara de Rodrigues de Azevedo

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3739490934005992>

Amanda Silva Nazário de Oliveira

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6479152426061771>

Natasha Tayra Beckman Castro Leite

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8704085802273802>

Manuela Geovana de Paula Rodrigues

Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4235923179755965>

Resumo: As doenças neurodegenerativas comprometem funções motoras, cognitivas e a homeostase do paciente, impactando diretamente na qualidade de vida. Os tratamentos atuais visam apenas o alívio sintomático, com eficácia progressivamente reduzida à medida que a degeneração avança, pois essas doenças são caracterizadas pela perda progressiva das células nervosas nos sistemas nervoso central e/ou periférico. Nesse cenário, o uso de fitocanabinoides, especialmente o canabidiol (CBD), surge como terapia adjuvante promissora para doenças como Alzheimer e Parkinson. Diferente do tetrahidrocanabinol (THC), o CBD não possui efeitos psicoativos relevantes, o que o torna uma alternativa segura para uso clínico. Diversos estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que o CBD exerce efeitos neuroprotetores, antioxidantes, anti-inflamatórios e moduladores da neurotransmissão, sendo potencialmente benéfico em patologias como Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica (ELA). Apesar dos resultados promissores, ainda são necessários estudos clínicos randomizados de larga escala para confirmar a eficácia, segurança, dose ideal e mecanismos moleculares do CBD em cada condição específica. O avanço nessa área pode representar uma nova perspectiva terapêutica adjunta no manejo de doenças neurodegenerativas, muitas vezes refratárias às abordagens tradicionais. O presente trabalho visa observar e esclarecer o efeito do CBD quando aplicado como terapia nos manejos de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Canabinóides; Doenças Neurodegenerativas; Fitocanabinoides; Canabidiol.

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas constituem um grupo heterogêneo de condições progressivas e irreversíveis que acometem predominantemente a população idosa, representando um desafio crescente para a saúde pública mundial, especialmente diante do envelhecimento demográfico observado globalmente (1). Entre essas patologias, a demência, especialmente a doença de Alzheimer, destaca-se como a mais prevalente, afetando mais de 43 milhões de pessoas globalmente em 2016, número que representa um aumento de aproximadamente 117% em relação a 1990, refletindo tanto o envelhecimento populacional quanto os avanços na detecção e diagnóstico dessas condições (1,2). O impacto social e econômico da demência é substancial, incluindo custos diretos e indiretos significativos para os sistemas de saúde, familiares e cuidadores, além da perda progressiva da autonomia e qualidade de vida dos pacientes (1). No Brasil, estima-se que a prevalência de demência em idosos varia entre 5,1% e 19%, com a doença de Alzheimer como causa predominante, o que se alinha às tendências observadas em outras populações de baixa e média renda (3). Além disso, o comprometimento cognitivo leve (CCL), estágio intermediário entre o envelhecimento cognitivo normal e a demência, acomete cerca de 6,1% dos idosos brasileiros, apresentando uma incidência de 13,2 casos por 1.000 pessoas-ano, e representa uma janela crucial para intervenções preventivas que possam retardar a progressão para a demência franca (3). A doença de Parkinson, embora menos prevalente que as demências, apresenta aumento acentuado com a idade, passando de 41 casos por 100.000 habitantes na faixa de 40 a 49 anos para 1.903 casos por 100.000

indivíduos acima dos 80 anos, refletindo a importância do envelhecimento como principal fator de risco para o desenvolvimento dessa condição (4). Além disso, observa-se que a prevalência global da doença de Parkinson tem aumentado devido ao envelhecimento populacional, exigindo atenção especial para políticas de saúde pública voltadas para diagnóstico precoce e manejo integrado (4).

Do ponto de vista fisiopatológico, as doenças neurodegenerativas envolvem a perda progressiva e irreversível de neurônios em áreas específicas do sistema nervoso central, acarretando déficits motores, cognitivos e comportamentais que variam conforme a doença e região afetada (5). A patogênese dessas doenças é multifatorial, envolvendo mecanismos complexos como o acúmulo anormal de proteínas malformadas - beta-amiloide e tau na doença de Alzheimer; alfa-sinucleína na doença de Parkinson, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo exacerbado, excitotoxicidade mediada por glutamato e processos inflamatórios crônicos que perpetuam o dano neuronal (6,7). A neuroinflamação, em especial, tem sido reconhecida como um fator chave na progressão das doenças neurodegenerativas, com a ativação crônica da microglia contribuindo para a liberação de citocinas pró-inflamatórias que agravam o dano neural (7). Adicionalmente, fatores genéticos, envelhecimento biológico, exposições ambientais - como toxinas e pesticidas e condições sistêmicas, como diabetes e hipertensão, contribuem para o desenvolvimento e progressão dessas enfermidades (8). Estudos epidemiológicos e clínicos destacam que a prevenção primária baseada no controle rigoroso dos fatores de risco vascular, cessação do tabagismo, prática regular de atividade física,

dieta balanceada e estimulação cognitiva e social tem demonstrado potencial para reduzir a incidência e impacto dessas doenças (8). Ainda assim, essas medidas preventivas não são capazes de reverter danos já instalados, o que reforça a necessidade urgente de desenvolvimento de terapias inovadoras que atuem nos múltiplos mecanismos patológicos subjacentes.

Nesse cenário, o canabidiol (CBD), principal fitocanabinoide não psicoativo extraído da *Cannabis sativa*, tem ganhado destaque como potencial agente terapêutico para doenças neurodegenerativas devido aos seus efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios, antioxidantes e moduladores do sistema endocanabinoide, sistema este que desempenha papel crucial na regulação da homeostase neuronal e na modulação da resposta inflamatória (9,10). Diferentemente do tetrahydrocannabinol (THC), o CBD não induz efeitos psicoativos, o que contribui para um perfil de segurança clínica mais favorável (10). Estudos pré-clínicos e revisões sistemáticas apontam que o CBD pode atenuar sintomas motores e cognitivos associados a doenças como Parkinson e demências, além de modular respostas neuroinflamatórias e reduzir o estresse oxidativo, sugerindo múltiplos alvos terapêuticos (9,11,12). A extração por dióxido de carbono supercrítico é o método preferencial para obtenção do CBD, garantindo pureza, concentração controlada e ausência de contaminantes, aspectos fundamentais para a aplicação segura em contexto clínico (10). Apesar do potencial promissor, a literatura destaca a necessidade de ensaios clínicos randomizados de maior porte para estabelecer a eficácia, doses adequadas e perfil de segurança do CBD no tratamento das doenças neurodegenerativas (11,12).

Considerando as limitações das terapias atuais, que focam majoritariamente no controle dos sintomas e apresentam efeito restrito na progressão das doenças neurodegenerativas, a investigação aprofundada de agentes capazes de atuar em múltiplos mecanismos patológicos com eficácia e segurança comprovadas é essencial. Dessa forma, o presente estudo visa realizar uma avaliação sistemática do potencial terapêutico do canabidiol no manejo dessas doenças, ampliando o entendimento sobre seus efeitos clínicos, mecanismos moleculares envolvidos e perfil de segurança, contribuindo para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas baseadas em evidências científicas robustas que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o impacto socioeconômico dessas enfermidades.

METODOLOGIA

Inicialmente, foram definidos os critérios de inclusão e exclusão dos estudos. Foram incluídos apenas artigos publicados em língua portuguesa ou em inglês, disponíveis em texto completo e gratuito, que abordassem de forma direta a relação entre o uso terapêutico do canabidiol e doenças neurodegenerativas. Foram aceitos artigos do tipo revisão bibliográfica, revisão integrativa, revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados, estudos de caso e estudos experimentais em humanos ou modelos animais, desde que apresentassem relação com os objetivos da pesquisa. Foram excluídos todos os artigos publicados em outros idiomas, bem como os estudos que tratassem de temas não relacionados às doenças neurodegenerativas ou que abordassem exclusivamente outros canabinoides, como o tetrahydrocannabinol (THC), sem discussão direta sobre o canabidiol.

As buscas pelos artigos foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS – LILACS), PubMed (com aplicação de filtros de idioma), repositórios acadêmicos brasileiros e outras revistas científicas de acesso aberto. Foram utilizados como descritores em ciências da saúde (DeCS): “canabidiol”, “CBD”, “doença de Alzheimer”, “doença de Parkinson”, “neurodegenerative diseases”, combinados com o operador booleano “AND” para refinar a busca. As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados, utilizando combinações específicas de termos e operadores booleanos. Por exemplo, na base PubMed, a estratégia utilizada foi: (“Cannabidiol” OR “CBD”) AND (“Alzheimer Disease” OR “Parkinson Disease” OR “Neurodegenerative Diseases”), com filtros para idiomas português e inglês. A busca foi realizada entre [mês/ano] e [mês/ano], abrangendo publicações até a data final do levantamento, sem restrição de ano de início.

O processo de seleção dos artigos foi realizado em três etapas: primeiramente, houve uma seleção dos títulos e resumos com base na adequação ao tema e aos critérios de elegibilidade. Em seguida, os textos completos dos artigos potencialmente relevantes foram lidos integralmente para confirmação da relevância. Por fim, os estudos que se enquadraram nos critérios foram incluídos na análise. Durante a seleção, foi mantido um registro dos artigos descartados, indicando o motivo da exclusão, seja por estarem em idiomas que não se enquadram nos escolhidos (português e inglês), não abordarem o tema proposto ou apresentarem metodologia incompatível com o escopo da revisão. A triagem e seleção dos estudos foi realizada por dois revisores de forma independente, e

eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram organizados em categorias temáticas, de acordo com a doença neurodegenerativa abordada e os principais achados clínicos ou experimentais relativos ao uso do canabidiol. Para a extração, utilizou-se uma planilha padronizada contendo as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, tipo de estudo, amostra/população, dose e via de administração do canabidiol, tempo de acompanhamento, desfechos avaliados e principais resultados.

Os resultados foram analisados de forma descritiva, permitindo a comparação dos efeitos observados e a identificação de lacunas na literatura. Não foi realizado registro prévio de protocolo em bases como PROSPERO. A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada de forma qualitativa, considerando critérios de clareza metodológica, descrição de amostra, definição de desfechos e adequação do desenho do estudo. A síntese dos dados foi conduzida de forma narrativa e temática, agrupando achados semelhantes e destacando divergências entre estudos.

RESULTADO

A análise final incluiu nove artigos que cumpriam os critérios temporais e temáticos. Os principais achados estão organizados nos seguintes tópicos:

Doenças Neurodegenerativas

Conceito, mecanismos, origem e manifestações clínicas

As doenças neurodegenerativas constituem um grupo heterogêneo de agravos do sistema nervoso central e periférico, definidos por perda progressiva e irreversível de estrutura e função neuronais, com redução de sinapses, morte de neurônios, células gliais e suas redes, o que ocasiona repercussões motoras, cognitivas e/ou fisiológicas ao longo do tempo. Nesse sentido, o envelhecimento surge como principal fator de risco, enquanto a evolução clínica dessas condições resulta de um conjunto de vias patobiológicas que incluem, por sua vez, falhas de proteostase com misfolding (processo em que proteínas mal dobradas ou defeituosas são produzidas e se acumulam dentro da célula, afetando negativamente a função celular) (17); disfunção mitocondrial e bioenergética, excitotoxicidade glutamatérgica, neuroinflamação crônica, estresse oxidativo persistente, alterações da poda sináptica mediada por complemento, ruptura de mecanismos gliais de manutenção e comprometimento de barreiras (vascular e glial), além da influência de eixos sistêmicos em estágios de progressão (13,14,15). Do ponto de vista celular, as micróglias, células imunológicas residentes do sistema nervoso central, em condições fisiológicas, exercem vigilância e manutenção do microambiente neural, com sensoramento contínuo, remodelamento sináptico, fagocitose de detritos e suporte à homeostase. A exposição persistente a estímulos inflamatórios, como DAMPs e PAMPs, reprograma esse estado e provoca ativação celular das micróglias, levando à produção de citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6), quimiocinas e espécies reativas (ROS e RNS), as quais intensificam e podem causar diretamente disfunção sináptica, lesão axonal, morte neuronal, neuroinflamação com aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e infiltração de leucócitos; além disso, pode

ainda, ativar astrócitos e neurônios a expressarem ainda mais mediadores inflamatórios e espécies reativas (13,14). Desse modo, receptores sentinela, como TLR2 e TLR4 (os quais desempenham um papel primordial na defesa do hospedeiro contra os processos infecciosos e inflamatórios), receptores purinérgicos que detectam ATP extracelular, scavenger receptors em macrófagos e o RAGE (Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada), ao serem ativados, convergem para eixos MyD88/TRIF-IKK/MAPKs (caminhos de sinalização usados pelas células do sistema imune para “traduzir” um sinal de perigo), culminando na ativação de fatores de transcrição, como NF- κ B (fator nuclear κ B), AP-1 (proteína ativadora 1) e na instalação de um programa inflamatório de difícil resolução, principalmente quando mecanismos de contrarregulação (TREM2-DAP12, CX3CR1-fractalkine, progranulina e modulação adequada do complemento, os quais “freiam” e equilibram a resposta imune para evitar dano excessivo) encontram-se desbalanceados (13,14). Em paralelo, a excitotoxicidade por glutamato e a disfunção mitocondrial alimentam o estresse oxidativo, com ativação de NOX2 (NADPH oxidase), indução de iNOS (óxido nítrico sintetase induzível) e dano oxidativo a lipídios, proteínas e DNA mitocondrial, precipitando queda de ATP, a abertura do poro de transição mitocondrial e a morte neuronal por apoptose/necrose (13,14). Uma vez estabelecidos os ciclos de retroalimentação das respostas inflamatórias e de estresse oxidativo, os mecanismos normais de resolução são sobrecarregados, levando à neurodegeneração, especialmente no SNC, devido à sua alta taxa metabólica e limitada capacidade de renovação celular (13,16). Assim, a prevenção do estresse oxidativo e da neuroinflamação, podem reduzir

a progressão de doenças neurodegenerativas. Quanto à origem, uma parcela minoritária dos casos decorre de mutações de alto efeito (formas familiares), que delineiam vias de vulnerabilidade- por exemplo, APP/ PSEN1/PSEN2 e metabolismo amiloide na Doença de Alzheimer; SNCA, PRKN/ Parkin, PINK1 e qualidade mitocondrial na Doença de Parkinson; SOD1, TARDBP/ TDP-43 e expansões do hexanucleotídeo GGGGCC em C9orf72 na Esclerose Lateral Amiotrófica. A maioria dos quadros, contudo, deriva de interações gene-ambiente, com evidências para a contribuição de fatores como pesticidas, metais, solventes, traumatismo craniano e hábitos de vida. Mecanismos epigenéticos sensíveis a estressores oxidativos ao longo do curso de vida, induzem um arcabouço plausível de “programação” de suscetibilidade, por alterações de metilação do DNA e marcas em histonas que modulam expressão gênica e resposta neuroimune (15). No plano clínico, as síndromes compartilham déficits motores e/ ou cognitivos progressivos, frequentemente acompanhados de manifestações neuropsiquiátricas e autonômicas. Na Doença de Alzheimer, predominam declínio de memória episódica, desorganização de funções executivas, afasia, apraxia e alterações comportamentais e neuropsiquiátricas, retratando sinaptopatia difusa e comprometimento de redes temporo-parieto-frontais. Na Doença de Parkinson, tem-se a tríade bradicinesia, rigidez e tremor de repouso, podendo haver também instabilidade postural e distúrbios de marcha em fases avançadas, além de sintomas não motores, como disautonomia, alterações do sono e comprometimento cognitivo. A Esclerose Múltipla, em função da desmielinização e da neuroinflamação do SNC, apresenta surtos e/ou progressão lenta de déficits visuais, sensitivos, motores, ce-

rebelares e cognitivos, além de fadiga e dor, com acentuada variabilidade topográfica. Na Esclerose Lateral Amiotrófica, a perda concomitante de motoneurônios superiores e inferiores determina fraqueza e atrofia musculares, fasciculações, espasticidade e sinais piramidais, com evolução para insuficiência respiratória (13,16).

Doença de Alzheimer: Interação A β -tau, receptores sentinela e disfunções sinápticas

Na doença de Alzheimer, a deposição extracelular do peptídeo A β (Beta amiloide) e a formação de emaranhados neurofibrilares da proteína tau hiperfosforilada deflagram uma ativação microglial organizada em torno de placas, com incremento de marcadores de ativação e de mediadores inflamatórios, provocando uma resposta de estresse em neurônios. Sob estímulo persistente, o perfil inflamatório crônico supera a função fagocítica e amplifica as disfunções sinápticas. Fibrilas de A β interagem com receptores de superfície (como TLR4 e TLR6 em complexo com CD36 e o receptor RAGE), ativando cascatas que convergem e se traduzem em liberação de citocinas pró- inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e COX-2), quimiocinas, ROS, NO, prostaglandinas e caspases, que promovem a morte de neurônios colinérgicos (16). Fatores ambientais, genéticos e relacionados à idade contribuem majoritariamente para o início da inflamação. A presença do gene apolipoproteína E na isoforma ApoE4, por sua vez, compromete a capacidade da micróglia em remover o peptídeo β -amiloide (A β), representando um dos principais fatores genéticos para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. A apolipoproteína E (ApoE) atua como trans-

portadora de lipídios e participa da depuração do A β por meio de sua interação com o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL-R) ou com o receptor relacionado ao LDL-R (LRP1). A ligação de ApoE a esses receptores inibe a expressão da quinase JNK, sensível a estresse celular. A eficácia dessa remoção varia conforme a isoforma da ApoE, sendo que o complexo ApoE4/A β apresenta a menor eficiência de internalização via LRP1, favorecendo o acúmulo de A β em indivíduos com elevada expressão de ApoE4. Durante a ativação microglial, há liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 β , que estimulam os astrócitos, os quais, reforçam ainda mais a ativação da micróglia, favorecendo hiperfosforilação e propagação trans-sináptica; concomitantemente, C1q/C3 do sistema complemento convertem a poda sináptica fisiológica em patológica, agravando a perda de sinapses e o declínio cognitivo (13,14,16). Ademais, neurônios colinérgicos possuem elementos responsivos ao fator de transcrição NF- κ B, como os promotores de gene da proteína precursora do amiloide (APP), da presenilina e da beta-secretase 1 (BACE1), o que intensifica a síntese de A β sob condições inflamatórias e perpetua o ciclo de inflamação mediado pela micróglia.

Doença de Parkinson: α -sinucleína e vulnerabilidade dopaminérgica

Na doença de Parkinson, a degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância negra coexiste com agregação da proteína α -sinucleína em corpos de Lewy, a qual é a principal envolvida na doença por ser neurotóxica e causar morte neuronal. Oligômeros de α -sinucleína funcionam como DAMPs microgliais (moléculas endó-

genas liberadas por células danificadas ou estressadas que desencadeiam uma resposta imune) e são reconhecidos por TLR2/TLR4 e por scavenger receptors em macrófagos, desencadeando produção de TNF- α , IL-1 β e espécies reativas. A ativação de NOX2 promove superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrito, enquanto a liberação glial de glutamato e proteases (catepsinas, metaloproteinases) intensifica a excitotoxicidade e o dano à matriz extracelular. Os neurônios dopaminérgicos da substância negra são vulneráveis ao estresse oxidativo devido ao aumento de seus processos oxidativos intracelulares. A produção de ROS pela ativação da NADPH oxidase após internalização da α -sinucleína é um fator crucial para a ativação da micróglia na doença (16). O checkpoint CX3CR1–fractalkine modula a intensidade da neuroinflamação e a perda dopaminérgica, havendo evidências de agravamento da lesão neuronal quando esse eixo é deficiente, em testes realizados com modelos MPTP (neurotoxina que, quando administrada em animais, causa danos aos neurônios dopaminérgicos e leva a sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson) (13,14,15). Em camada complementar, a α -sinucleína causa disfunção do complexo I mitocondrial nos neurônios dopaminérgicos (16). A falha de mitofagia e a sobrecarga oxidativa moldam a vulnerabilidade dopaminérgica, em consonância com a genética da qualidade mitocondrial (PINK1, PRKN/Parkin, DJ-1) (14,15).

Esclerose Lateral Amiotrófica: DAMPs proteicos, microglia e morte de motoneurônios

Na Esclerose Lateral Amiotrófica, formas familiares e esporádicas convergem para acúmulo de proteínas mal dobradas e estresse neuronal, com participação do gene SOD1 mutado, da proteína TDP-43 patológica e do gene TLS/FUS (translocado em lipossarcoma/fundido em sarcoma), determinando alterações em neurônios motores. Esses DAMPs ativam a microglia por eixos TLR e scavenger, com indução de NF- κ B/ MAPKs, produção de ROS/RNS (NOX2/ iNOS), liberação de glutamato e queda de fatores tróficos, resultando em perda progressiva de motoneurônios superiores e inferiores e culminando em insuficiência respiratória. O eixo CX3CR1–fractalkine exerce efeito modulador de curso, e sua disfunção acelera a degeneração em modelos SOD1 (14,15).

Esclerose Múltipla: Desmielinização inflamatória, dano axonal e falha de remielinização

A Esclerose Múltipla decorre de respostas autoimunes que, junto com a elevada reatividade da microglia, promovem desmielinização e comprometimento axonal no sistema nervoso central. Em contraste com a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson e a Esclerose Lateral Amiotrófica, a agregação de proteínas não é um fator patogênico na doença. Mesmo com variabilidade no recrutamento periférico, a microglia sustenta um estado inflamatório local com TNF- α , IL-1 β e CCL2, configurando neuroinflamação persistente e citotoxicidade crônica. O acoplamento de ROS/RNS

(NOX2, iNOS) à disfunção mitocondrial em oligodendrócitos e axônios promove perda de mielina e degeneração axonal; a excitotoxicidade agrava o dano. Mecanismos de manutenção como TREM2, essenciais para a fagocitose de mielina danificada e para o amortecimento de respostas TLR, mostram-se críticos à remielinização, e alterações em sTREM2 e em vias análogas associam-se à progressão e à falha de reparo (13,14). As lesões da esclerose múltipla são caracterizadas pela infiltração de linfócitos e células plasmáticas produtoras de anticorpos na região perivascular da substância branca do cérebro e da medula espinhal, por um aumento de micróglia e astrócitos, e pela desmielinização (13).

Sistema Endocanabinoide e Canabinoides

O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulador comum que exerce papel no desempenho do SNC, na plasticidade sináptica e na resposta para insultos endógenos e ambientais. Este sistema é composto por receptores de canabinoides, canabinoides endógenos (endocanabinoides) e as enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides (18,19). Os receptores canabinoides estão presentes em áreas associadas ao controle motor, resposta emocional, aprendizagem e memória, comportamentos orientados por objetivos, homeostase energética e funções cognitivas superiores. Nos órgãos e tecidos os receptores canabinoides são expressos em baixa densidade (20). Os receptores CB1 estão distribuídos no organismo, principalmente nos terminais nervosos pré-sinápticos, sendo responsáveis pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides. O CB1 no SNC está ligado em áreas do

controle motor, aprendizagem, memória, cognição, resposta emocional, além de serem responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Nos órgãos e tecidos periféricos, os CB1 são expressos em baixa densidade, entretanto, constituem o receptor acoplado à proteína G mais abundante no SNC do ser humano.(21,20). Os receptores CB2 localizam-se principalmente no sistema imunológico e em áreas específicas do SNC como a micróglia e na região pós-sináptica. Estes receptores podem estar relacionados à regulação da liberação de citocinas provenientes de células imunitárias e de migração das mesmas, diminuindo a inflamação, a percepção e modulação da dor. Estudos demonstraram que o aumento da expressão dos receptores CB2 em seres humanos diagnosticados com DA, esclerose múltipla, ELA e doença de Parkinson, indicando um padrão de resposta frente a diferentes tipos de lesão crônica no SNC associado a neuroinflamação das doenças neurodegenerativas (22,21).

Uso do Canabidiol nas Doenças Neurodegenerativas

O potencial terapêutico dos canabinoides tem sido estudado extensivamente nas últimas décadas. Apesar do uso abusivo dos Cannabis esta seja ligado a ansiedade, ataques de pânico, despersonalização e responsabilidade, evidências científicas sugerem que os fitocanabinoides podem ser úteis como terapêuticos(39). Estes compostos exercem efeitos benéficos em várias condições patológicas, como inflamação, câncer, epilepsia, além de promover ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas, efeitos sobre os distúrbios da ansiedade, do sono e do movimento, sendo recomendado para o trata-

mento de consequências decorrentes da epilepsia,esquizofrenia, doença de Parkinson e DA (21). A Cannabis sativa possui folhas e flores recobertas por, pelos secretores que contém uma glândula que concentra grande quantidade de substâncias com uma estrutura de terpeno e fenol, não encontrada em outras plantas, sendo denominada de fitocanabinoides, que possui aproximadamente 100 componentes quimicamente relacionados. Estes pelos produzem uma resina que é conhecida como haxixe e possui mais de 400 compostos químicos, os mais conhecidos são os canabinoides, que são os componentes responsáveis pelos efeitos psicoativos e farmacológicos da planta. A principal substância produzida pela Cannabis sativa é o delta 9-tetraidrocanabinol (THC), que é excretada por meio do haxixe como estrutura de defesa contra a desidratação e apresenta ação herbicida(21). Dentre os constituintes não psicomiméticos da planta Cannabis sativa, CBD é o principal e mais promissor(23). O CBD possui propriedades anti-inflamatórias, modulando algumas citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α)(24,25) . Além de participar da regulação do ciclo celular e das funções das células imunes(25). Outro mecanismo pelo qual o CBD realiza sua ação anti-inflamatória é mediado pela interação com o Receptor Vanilóide Transitório Tipo 1 (TRPV1). O receptor TRPV1 é um canal catiônico não seletivo, que quando ativado, permite o influxo de Ca²⁺. A ligação do CBD ao TRPV1 promove uma dessensibilização desses receptores, com consequente redução da inflamação(26).

Efeitos Adversos dos Canabinoides de Uso Clínico

A limitação da expansão do uso clínico de canabinoides colide diretamente com os eventos adversos e com a variabilidade entre formulações, vias de administração e razões de $\Delta 9$ -tetraidrocanabinol (THC) e de canabidiol (CBD). Em sínteses de ensaios controlados e revisões sistemáticas, observa-se incremento consistente de eventos adversos não graves quando comparados ao placebo, notadamente tontura, sonolência, sedação, fadiga, boca seca, náusea, euforia, confusão e desequilíbrio, ao passo que eventos graves, embora descritos, tendem a ser infrequentes e, na média, não diferem do controle nos estudos de curta duração (27). A tontura, é tida como principal motivo de descontinuação, pois traduz efeitos psicoativos e psicomotores que comprometem adesão, segurança ocupacional e funcionalidade diária, sobretudo em idosos e pacientes com múltiplas comorbidades (27).

O núcleo fisiopatológico desses efeitos reside na ativação do receptor canabinoide 1 (CB1), localizado em alta densidade em terminais pré-sinápticos de córtex, hipocampo, gânglios da base e cerebelo, por agonismo parcial do THC. A sinalização retrógrada em CB1 reduz a liberação de glutamato e GABA e rebaixa a excitabilidade de circuitos responsáveis por vigília, atenção, consolidação da memória e coordenação motora, explicando sedação, labilidade atencional, déficit de memória imediata, piora do desempenho psicomotor e ataxia. Em paralelo, a modulação de circuitos mesolímbicos favorece euforia, ansiedade ou pânico e, em suscetíveis, sintomas psicóticos e pior evolução de esquizofrenia, impondo restrições absolutas ou relativas em psiquiatria. No uso crônico, descreve-se responsividade cortical

reduzida de CB1 proporcional ao tempo de exposição e reversível após semanas de abstinência, sugerindo tolerância farmacodinâmica e risco de escalonamento de dose (28).

Dimensões adicionais que restringem a implementação ampla incluem dependência e síndrome de abstinência (irritabilidade, distúrbios do sono, disforia, fissura e ansiedade), bem como prejuízo ao dirigir após uso recente, com aumento do risco de acidentes e potencial sinergia com álcool. Ademais, embora grande parte das literaturas derive de contextos não médicos, os achados sustentam triagem cuidadosa e aconselhamento de segurança em grupos de risco, com períodos livres de direção após a administração (2).

A via de administração e a farmacotécnica modulam a expressão de eventos adversos. A inalação oferece início de ação rápido e titulação conforme, mas concentra picos de efeito psicoativo e reduz a reprodutibilidade de dose; a via oral sofre metabolismo de primeira passagem, absorção errática e latência prolongada, favorecendo superdosagem inadvertida. A disponibilidade de preparações com alta razão THC:CBD associam-se a maior probabilidade de ansiedade, pânico e psicose, explicando a concentração de descontinuações em produtos ricos em THC (29).

Comparativamente, a correspondência entre efeitos adversos e receptores evidencia que o THC, ao atuar como agonista de CB1 no sistema nervoso central (e CB2 em menor grau), determina o perfil psicoativo e psicomotor: tontura, sonolência, desorientação ou confusão, euforia ou disforia, ansiedade e, em suscetíveis, alucinações ou psicose, além de manifestações autonômicas como palpitações, taquicardia e hipotensão postural. O CBD, de baixa afinidade por

CB1/CB2 e modulador do sistema endocanabinoide, tende a apresentar perfil menos neuropsiquiátrico em monoterapia; ainda assim, fadiga ou sonolência, tontura e queixas gastrointestinais são relatadas em doses altas. Em preparações balanceadas THC:CBD, observa-se atenuação relativa de ansiedade e de sintomas psicóticos, mas a carga de eventos não graves permanece suficiente para exigir titulação lenta, educação do paciente e revisão frequente do risco-benefício (27,29,30).

Na prática, três eixos explicam porque os eventos adversos freiam a disponibilização ampla: A janela terapêutica estreita desses medicamentos, em que pequenas variações de dose ou da razão THC:CBD deslocam o paciente do benefício para efeitos intoleráveis; a heterogeneidade de produtos e vias, com potência do THC crescente, proporções variáveis de canabinoides e farmacocinética oscilante, que reduz a reprodutibilidade clínica e impõe necessidade de padronização; e lacunas de segurança de longo prazo nos ensaios (semanas a poucos meses), que mantêm incertezas sobre efeitos cognitivos, cardiovasculares e psiquiátricos cumulativos sob uso crônico em populações diversas (27,29).

CONCLUSÃO

O uso do canabidiol (CBD) apresenta potencial terapêutico promissor no manejo das doenças neurodegenerativas, oferecendo propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras, com foco nos mecanismos de neurodegeneração comuns. Os achados da literatura indicam capacidade de minimizar os danos causados pelas doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla e

Esclerose Lateral Amiotrófica(ELA), contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Apesar dos avanços e evidências pré-clínicas e clínicas iniciais, ainda persiste a necessidade e a importância da realização de novos estudos sobre esse assunto. São necessários ensaios clínicos randomizados, de larga escala e metodologicamente robustos, capazes de confirmar a eficácia, segurança e perfil de efeitos adversos do CBD, além de estabelecer protocolos padronizados de dosagem, tempo de uso e formas de administração, garantindo maior respaldo científico e diminuição dos efeitos adversos apresentados.

O aprofundamento das investigações nessa área poderá não apenas ampliar o arsenal terapêutico disponível, mas também abrir novas perspectivas no tratamento adjuvante de doenças neurodegenerativas, historicamente resistentes às abordagens convencionais, representando um avanço significativo para a medicina baseada em evidências e para o cuidado integral desses pacientes.

REFERÊNCIAS

GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):88–106.

Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366(9503):2112–2117.

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Epidemiology of dementia in Brazil: Systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(1):1-8.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-1590.

Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Neurodegeneration: what is it and where are we? *J Clin Invest.* 2003;111(1):3-10.

Kovacs GG. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):189.

Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease—a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(3):a006346.

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-446.

Campos AC, Fogaça MV, Sonogo AB, et al. Cannabidiol as a therapeutic agent in neurodegenerative diseases: A systematic review. *Front Pharmacol.* 2022;13:878398.

Citti C, Braghiroli D, Vandelli MA, et al. Phytocannabinoids: A review of the pharmacology and clinical effects of THC, CBD, and minor cannabinoids. *Prog Drug Res.* 2021;76:1-37.

Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD013304.

Kluger B, Ahlers L, Friedman JH. Cannabinoids in Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):834-844.

Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell.* 2010;140(6):918-934.

Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2018;21(10):1359-1369.

Migliore L, Coppedè F. Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutat Res.* 2009;667(1-2):82-97.

Lopes CM, Camargo RW, de Bitencourt RM. Doenças neurodegenerativas e canabinoides: revisão narrativa. *Rev Neurocienc.* 2023;31:1-27.

HIP, Mark S.; PARK, Sae-Hun; HARTL, F. Ulrich. Proteostasis impairment in

protein-misfolding and -aggregation diseases. *Trends in Cell Biology*, [S.l.], v. 24, n. 9, p. 506-514, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.05.003>.

Lu H-C, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry* 2016;79:516-25 <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>

Garcia A, Soria-Gomez E, Bellocchio L, Marsicano G. Cannabinoid receptor type-1: breaking the dogmas. *F1000Res* 2016;5:F1000 <https://doi.org/10.12688/f1000research.8245>.

Costa JLGP, Maia LO, Orlandi-Mattos P, Villas JC, Fernandez Esteves MA. Neurobiology of Cannabis: From the endocannabinoid system to cannabis-related disorders. *J Bras Psiquiatr* 2011;60:111-22. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>

Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonsoa RS. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Rev Virtual Quim* 2017;9:786-814. <http://doi.org/10.21577/1984-6835.20170049>

.Carvalho CR, Franco PLC, Eidt I, Hoeller AA, Walz R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. VITTALLE Rev Cienc Saúde 2017;29:54-63. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6292>

Soares RZ, Vuolo F, Dall'Igna DM, Michels M, Crippa JAS, Hallak JEC, et al. Evaluation of the role of the cannabidiol system in an animal model of ischemia/reperfusion kidney injury. Rev Bras Ter intensiva 2015;27:383-9. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150064>

Castillo A, Tolón MR, Fernández-Ruiz J, Romero J, Martínez-Orgado J. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic-ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine receptors. Neurobiol Dis 2010;37:434-40. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.10.02>

Jean-Gilles L, Gran B, Constantinescu CS. Interaction between cytokines, cannabinoids and the nervous system. Immunobiology 2010;215:606-10. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.12.006>

Rajan TS, Giacoppo S, Iori R, De Nicola GR, Grassi G, Pollastro F, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of a combination of cannabidiol and moringin in LPS-stimulated macrophages. Fitoterapia 2016;112:104-15. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.05.008>

Wang T, Collet J-P, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ. 2008;178(13):1669-78.

Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. N Engl J Med. 2014;370(23):2219-27.

Bostwick JM. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. Mayo Clin Proc. 2012;87(2):172-86.

Bhunia S, Kolishetti N, Arias AY, Vashist A, Nair M. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: a comprehensive review. Front Pharmacol. 2022;13:989717.