

A CANNABIS NA NEUROCIÊNCIA: REVISÃO DOS MECANISMOS DE AÇÃO PRÉ-CLÍNICOS

CANNABIS IN NEUROSCIENCE: A REVIEW OF PRECLINICAL MECHANISMS OF ACTION

¹MAISTRO, G. A.; ²BALDANI, G.A.

^{1e2}Curso de Ciências Biológicas – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – UNIFIO/FEMM

RESUMO

As doenças neurológicas representam um dos maiores desafios nas intervenções medicinais e farmacêuticas modernas. Condições como a epilepsia refratária, a neurodegeneração associada ao Mal de Alzheimer e a dor neuropática impõem um fardo significativo aos pacientes, visto as opções limitadas de tratamento ou efeitos colaterais indesejáveis. Nesse contexto, a busca por novas estratégias vem se intensificado. Paralelamente, o interesse por alternativas naturais, como o uso de plantas medicinais, cresceu, destacando-se os canabinoides presentes na *Cannabis sativa*. Essa área é promissora, pois oferece potenciais alvos para o tratamento de disfunções neurológicas. O presente artigo de revisão tem como objetivo sintetizar e analisar os resultados de estudos pré-clínicos que investigam os mecanismos de ação dos principais fitocannabinoides em modelo de doenças neurológicas, por meio da descrição dos componentes-chave do Sistema Endocanabinóide e suas funções reguladoras no sistema nervoso central, além de elucidar os mecanismos de ação dos principais fitocannabinoides em alvos moleculares e celulares relevantes para a neurobiologia.

Palavras-chave: canabinoides; epilepsia; SEC; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; neuroproteção; pesquisa pré-clínica.

ABSTRACT

Neurological diseases represent one of the greatest challenges in modern medicinal and pharmaceutical interventions. Conditions such as refractory epilepsy, neurodegeneration associated with Alzheimer's Disease, and neuropathic pain impose a significant burden on patients, given the limited treatment options or undesirable side effects. In this context, the search for new strategies has intensified, along with an increased interest in natural alternatives. The study of compounds derived from these resources has highlighted the cannabinoids present in *Cannabis sativa* as a promising area, offering potential targets for the treatment of neurological dysfunctions. This review

article aims to synthesize and analyze the results of preclinical studies that investigate the mechanisms of action of the main phytocannabinoids in models of neurological diseases. It will do so by describing the key components of the Endocannabinoid System and its regulatory functions in the central nervous system, in addition to elucidating the mechanisms of action of the main phytocannabinoids at molecular and cellular targets relevant to neurobiology.

Keywords: cannabinoids; epilepsy; ECS; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; neuroprotection; preclinical research.

INTRODUÇÃO

Contexto histórico

O uso da *Cannabis sativa* como planta medicinal remonta a mais de 5.000 anos em diversas culturas antigas. Segundo José Antônio Curral Ribeiro (2014), na China antiga, a farmacopeia Pen-ts'ao Ching já descrevia seu uso para tratar condições como reumatismo, problemas intestinais e dor. O autor também afirma

que registros indicam o uso na Índia ancestral para fins espirituais e no tratamento de febres e insônia. Sua utilização se expandiu para a Grécia e Roma, onde médicos como Pedanius Dioscorides documentaram suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, conforme a pesquisa de Ribeiro (2014).

Durante a Idade Média e o Renascimento, a cannabis popularizou-se como analgésico e antiepilético na medicina árabe. Na Era das Navegações, o cultivo de cânhamo foi expandido por potências marítimas para a produção de fibras, o que resultou na disseminação da planta pelo continente americano. No século XIX, a cannabis foi formalmente introduzida na medicina ocidental por figuras como o médico irlandês William O'Shaughnessy, que estudou seus efeitos no tratamento de desordens convulsivas e espáticas (Ribeiro, 2014).

No entanto, o uso medicinal da cannabis entrou em declínio no final do século XIX. As razões para essa interrupção foram multifatoriais: as propriedades psicoativas e o potencial de abuso geraram debates sobre sua legalidade. A falta de padronização nos extratos resultava em efeitos imprevisíveis; a ascensão de novas medicações sintéticas mais previsíveis diminuiu o interesse; e a criminalização marginalizou a planta e estagnou a pesquisa (Ribeiro, 2014).

A pesquisa e o interesse terapêutico foram retomados a partir da década de 1960, impulsionados por avanços científicos. Em 1964, o químico Raphael Mechoulam isolou e sintetizou o Delta9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (Silvestro et al., 2019). A principal revolução, contudo, veio na década de 1990 com a descoberta do Sistema Endocanabinoide (SEC), que revelou a existência de receptores e ligantes endógenos que interagem com os compostos da planta (Battista et al., 2012). Essa descoberta transformou a percepção da cannabis, justificando cientificamente seu potencial terapêutico e impulsionando o processo de legalização e a retomada das pesquisas.

A morfologia da *Cannabis sativae* os compostos presentes

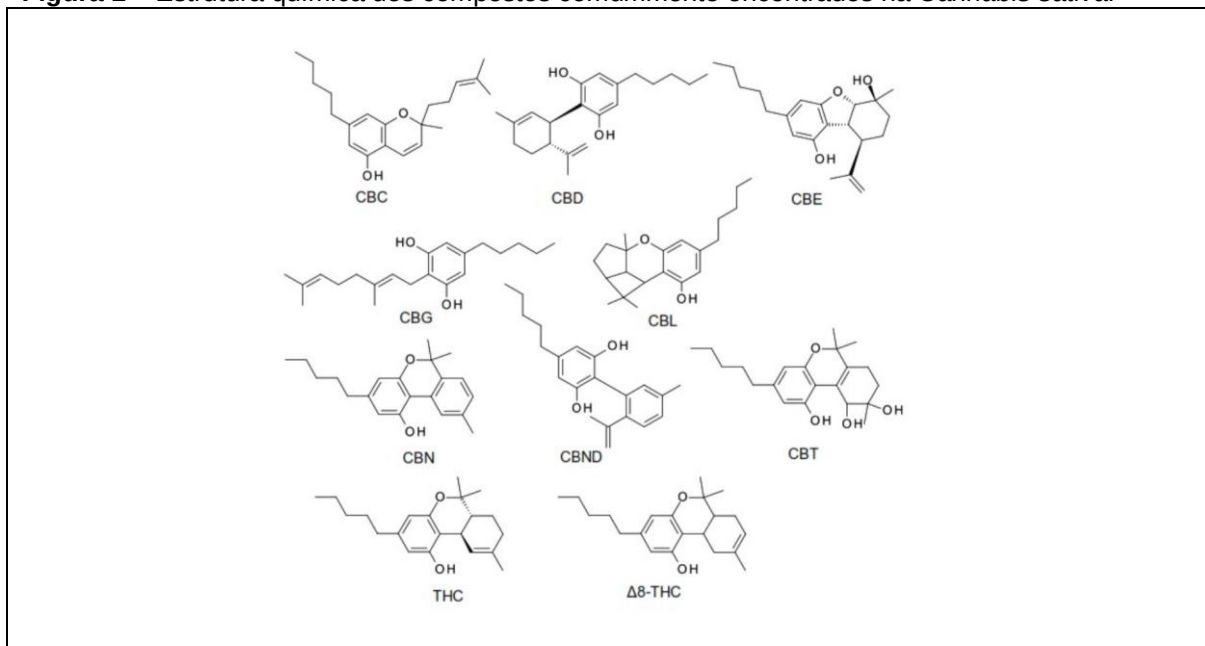
Pertencente à família Cannabaceae, trata-se de uma planta dioica, sendo as plantas femininas maiores, com maior diâmetro e com maior quantidade de canabinoides, além da vida útil ser mais longa, morrendo apenas após o amadurecimento das sementes (Ribeiro, 2014). As folhas são simples, lanceoladas,

com ápice acuminado e base atenuada a cuneada, possuindo bordas serreadas e podem atingir até 15 centímetros. A disposição das folhas no caule varia de oposta cruzada a alterna helicoidal. Quanto ao caule, classifica-se como herbáceo, fino, ereto, com cor verde escura, oco e com superfície pilosa, de formato relativamente quadrangular, com folhas solitárias, que nascem nas extremidades dos galhos.

A composição química da *Cannabis sativa* é complexa, contendo centenas de compostos químicos, sendo mais de 100 deles classificados como canabinoides (Silvestroet *al.*, 2019). O professor José António Curral Ribeiro (2014) detalha que a planta possui açúcares, hidrocarbonetos, aminoácidos, esteroides, flavonoides, monosesquiterpenos e sesquiterpenos. Os canabinoides, por sua vez, são a principal classe de compostos com atividade terapêutica, e sua estrutura química é composta por uma base de 21 átomos de carbono, formada por três anéis: ciclohexano (anel A), tetrahidropirano (anel B) e benzeno (anel C) (Ribeiro, 2014).

Os canabinoides podem ser classificados em três tipos principais: fitocanabinoides, canabinoides sintéticos e endocanabinoides (Marinho; Silva-Neto, 2023). Os fitocanabinoides são encontrados naturalmente na planta, interagem com os receptores canabinoides, e seus efeitos terapêuticos incluem analgesia e sedação (Ribeiro, 2014). Já os canabinoides sintéticos, produzidos em laboratório, incluem o Dronabinol (Marinol®) e a Nabilona (Cesamet®), que são utilizados no controle de náuseas e vômitos associados à quimioterapia (Ribeiro, 2014). Por fim, os endocanabinoides são aqueles produzidos naturalmente pelo organismo, como a anandamida e o 2-AG, e atuam modulando funções cerebrais como dor, cognição, regulação endócrina e resposta emocional (Battistaet *al.*, 2012).

Figura 1 – Estrutura química dos compostos comumente encontrados na *Cannabis sativa*.



Fonte: MDPI (RecentPreclinicalEvidenceonPhytocannabinoids in NeurodegenerativeDisorders: A Focus onParkinson'sandAlzheimer's Disease).

Sistema Endocanabinóide

O sistema endocanabinoide (ECS) é um complexo sistema de receptores, ligantes e enzimas que atua na regulação de processos fundamentais tanto no sistema nervoso central quanto no periférico (BATTISTA *et al.*, 2012). De acordo com Battista et al. (2012), os principais componentes do ECS são os endocanabinoides, que são mediadores lipídicos, sendo os mais bioativos a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG).

Esses endocanabinoides agem principalmente através dos receptores canabinoides do tipo 1 e tipo 2 (CB₁ e CB₂), que são encontrados em diferentes áreas do corpo. Enquanto os receptores CB₁ estão presentes principalmente no sistema nervoso central, os receptores CB₂ se distribuem majoritariamente em células periféricas e imunes (Battista *et al.*, 2012).

Além disso, a evidência acumulada ao longo dos últimos anos ressalta o papel da interação entre as células da glia e o sistema endocanabinoide (BRJP, 2023). O SEC é considerado um poderoso regulador da função sináptica por todo o sistema nervoso central (BRJP, 2023). Essa interação se destaca nos mecanismos envolvidos na cronificação e manutenção da dor, com a ativação das células da glia

levando a um aumento na expressão de receptores canabinoides, que podem atuar como alvos terapêuticos para atenuar a inflamação neurogênica (BRJP, 2023).

Canabidiol

O canabidiol (CBD), encontrado em maior quantidade em sementes e nas flores, é o principal composto não psicoativo da *Cannabis sativa*, com uma vasta gama de potenciais efeitos terapêuticos. Segundo Silvestro et al. (2019), o CBD possui propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias, anticonvulsivantes, ansiolíticas e antipsicóticas. Sua atividade neuroprotetora está relacionada às suas excelentes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Por não causar intoxicação, o CBD é considerado seguro e eficaz, o que o diferencia de outros derivados da cannabis.

Canabigerol

Conhecido como o precursor biossintético dos canabinoides, o canabigerol (CBG) interage com múltiplos sistemas além dos receptores canabinoides CB₁ e CB₂ (LI et al., 2024). Trata-se de um agonista potente dos adrenoreceptores α -2, o que pode amortecer a atividade do sistema nervoso simpático, atuando também no receptor 5HT1A, o que o diferencia de outros canabinoides como o CBD (NACHNANI; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2021). Adicionalmente, também atua como agonista de canais TRP e possui alta afinidade pelos receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPARs), o que sugere seu potencial na regulação de inflamação e metabolismo (LI et al., 2024).

Pesquisa pré-clínica e o estudo de novas terapias

A pesquisa pré-clínica é uma etapa crucial para entender como os compostos da cannabis interagem com o Sistema Endocanabinoide (SEC) e exercem seus efeitos biológicos em níveis molecular e celular. Essa fase é fundamental para elucidar os mecanismos de ação dos canabinoides, permitindo a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de estratégias mais precisas para doenças neurodegenerativas e outras condições.

Segundo o estudo de Lima et al. (2025), a busca por novas terapias para doenças neurológicas, como a epilepsia e os transtornos neurodegenerativos, é

crucial e urgente por várias razões. A alta prevalência dessas condições causa um impacto devastador na qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo. A epilepsia, por exemplo, afeta cerca de 50 milhões de indivíduos (SILVESTRO et al., 2019). Além disso, doenças como Alzheimer e Parkinson se tornam cada vez mais comuns, levando à perda progressiva das faculdades cognitivas e da identidade pessoal. Os tratamentos atuais apresentam limitações significativas.

No caso da epilepsia, cerca de um terço dos pacientes não alcança a liberdade de crises com os medicamentos disponíveis, que frequentemente causam efeitos colaterais graves. Para doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e o Parkinson, não existe cura, e as terapias existentes focam apenas em atenuar os sintomas, sem conseguir retardar ou interromper a progressão da doença. A complexidade da fisiopatologia dessas condições, especialmente o papel da neuroinflamação, exige abordagens terapêuticas inovadoras e personalizadas.

Portanto, novas terapias são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mitigar sintomas, e aliviar o ônus sobre os cuidadores. A pesquisa pré-clínica, que explora a interação de compostos como o THC, CBD e CBG com o Sistema Endocanabinoide, emerge como um campo promissor para preencher essas lacunas, oferecendo a esperança de novas intervenções que possam ser mais eficazes e seguras. A busca por compostos que mantenham potente atividade anti-inflamatória sem serem psicoativos representa um dos desafios a serem superados pela pesquisa. Em suma, a compreensão aprofundada do SEC e dos componentes da cannabis por meio da pesquisa pré-clínica é vital para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes e seguras, transformando o manejo de diversas doenças e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa com o propósito de analisar e descrever os mecanismos de ação pré-clínicos da cannabis e de seus constituintes (fitocanabinoides) no contexto das neurociências. A busca por artigos científicos foi conduzida nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO e LILACS, com o objetivo de sintetizar a literatura que aborda a justificativa do uso desses compostos no tratamento de doenças de origem neurológica. Foram selecionadas fontes publicadas nos últimos anos, com prioridade para os estudos mais recentes (2020–2025).

Os critérios de inclusão abrangeram artigos de pesquisa originais e revisões de literatura que investigam explicitamente os efeitos de fitocanabinoides em modelos pré-clínicos, in vitro e in vivo (animais).

A análise dos dados foi de natureza narrativa e descritiva, com foco na síntese dos mecanismos moleculares e celulares e nos efeitos resultantes, como neuroproteção, neuromodulação e ação anti-inflamatória. Essa abordagem metodológica permitirá uma interpretação crítica e aprofundada dos achados, identificando lacunas no conhecimento e sugerindo direções para futuras pesquisas na área.

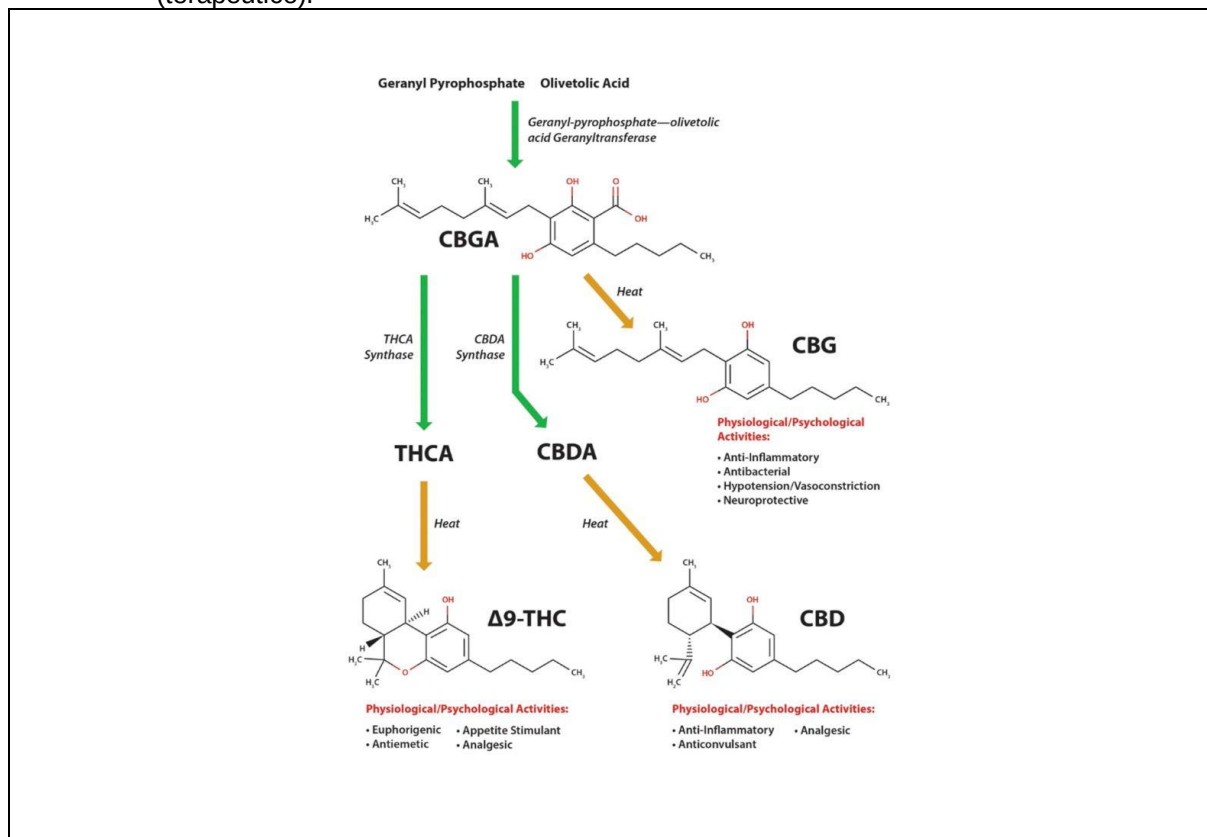
DESENVOLVIMENTO

A crescente atenção científica sobre a *Cannabis sativa* e seus canabinoides individuais, como o Delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), revelou uma complexa rede de interações moleculares e celulares que sustentam seu potencial no tratamento de doenças neurológicas. Essa intrincada teia de ações biológicas é elucidada principalmente através do Sistema Endocanabinoide (SEC), uma rede de sinalização que atua na manutenção da homeostase em todo o corpo.

Mecanismos de Ação dos Fitocanabinoides

A complexidade terapêutica da cannabis reside não apenas em seus principais canabinoides, mas na interação de centenas de compostos. A planta produz mais de 100 canabinoides, com o canabigerol (CBG) servindo como molécula precursora para os mais abundantes, como o THC e o CBD.

Figura 2 –Síntese dos canabinoides: A partir do CBGA, a planta produz THCA e CBDA. Com o aquecimento, eles se transformam nas formas ativas: THC (psicoativo) e CBD (terapêutico).



Fonte: THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (The Pharmacological Case for Cannabigerol)

O Delta-9-tetraidrocanabinol (THC) é o principal componente psicoativo. Ele atua como um agonista parcial dos receptores CB₁ e CB₂, mimetizando a ação dos endocanabinoides. Sua ligação aos receptores CB₁ nos neurônios pré-sinápticos ativa proteínas G, inibindo a enzima adenilato ciclase. Essa cascata resulta na abertura de canais de potássio (K⁺) e no fechamento de canais de cálcio (Ca²⁺), levando à redução da liberação de neurotransmissores, notavelmente o glutamato. Essa modulação é a base dos seus efeitos terapêuticos e psicotrópicos, que podem impactar a memória, a cognição e o controle motor.

O canabidiol (CBD) é um canabinoide não psicoativo que exerce suas amplas propriedades farmacológicas através de múltiplos alvos moleculares, dada sua baixa afinidade pelos receptores canabinoides CB₁ e CB₂ (Silvestroet *al.*, 2019). O CBD atua como agonista do receptor TRPV1, mecanismo que contribui para sua ação anticonvulsivante e analgésica (Silvestroet *al.*, 2019). Ele também interage com os

receptores de serotonina (5-HT), conferindo efeitos ansiolíticos e neuroprotetores (Silvestro *et al.*, 2019).

Além disso, o CBD possui potentes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, reduzindo o estresse oxidativo e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Marinho; Silva-Neto, 2023; Silvestro *et al.*, 2019). O canabigerol (CBG), como precursor de outros canabinoides, possui um perfil farmacológico distinto (Nachnani; Raup-Konsavage; Vrana, 2021; LI *et al.*, 2024). Embora tenha menor afinidade por CB1 e CB2, ele interage de forma potente com outros alvos.

O CBG é um agonista dos receptores TRPA1 e α 2-adrenoceptores e um antagonista do receptor 5-HT1A (Nachnani; Raup-Konsavage; Vrana, 2021). Ele também atua como agonista do receptor PPARs/gama, um mecanismo relevante para a regulação da inflamação e metabolismo (LI *et al.*, 2024). A pesquisa pré-clínica tem demonstrado que o CBG atua como um neuromodulador, alterando a transcrição de genes nas vias de dopamina, GABA e glutamato, e exibindo propriedades neuroprotetoras em modelos de diversas doenças (LI *et al.*, 2024).

Evidências Pré-clínicas para Doenças Neurológicas

A pesquisa pré-clínica, realizada em modelos animais, tem fornecido evidências robustas que justificam o potencial terapêutico dos canabinoides em várias condições neurológicas. Conforme o que é destacado por Silva *et al.* (2020), o Canabidiol (CBD) demonstrou ser uma promissora opção terapêutica para a epilepsia, especialmente em síndromes refratárias. A sua ação anticonvulsivante é complementada por propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias, que são cruciais para atenuar a progressão da doença (Silvestro *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2020).

Segundo Blebea *et al.* (2025), a ação anti-inflamatória e antioxidante dos fitocannabinoides os torna agentes promissores na neuroproteção contra doenças neurodegenerativas como o Mal de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson (DP). Em modelos de DA, os canabinoides sintéticos e o CBD demonstraram capacidade de reduzir a agregação de peptídeo beta-amiloide, atenuar a neurotoxicidade e proteger os neurônios da perda. No Parkinson, o CBD tem demonstrado efeitos neuroprotetores, atuando na redução da neuroinflamação, do estresse oxidativo e da

degeneração dos neurônios dopaminérgicos, além de melhorar os sintomas motores e não motores (Lima *et al.*, 2025).

Figura 3- Tabela de análise da ação da *Cannabis* no tratamento de Alzheimer's em estudos pré-clínicos.

Animal Model	Treatment	Results	Reference
A β PS1ΔE9 transgenic mice	CBD 5 mg/kg, i.p. 3 weeks	Reversed object recognition deficits. Improved spatial learning.	[104]
TAU58/2 transgenic mice	CBD 100 mg/kg bw, i.p. 3 weeks	Restored spatial reference memory. Reduced anxiety-like behaviors. Restored impaired motor function.	[105]
APP/PS1 transgenic mice	CBD 5 mg/kg bw, i.p. 30 days	Decreased contextual fear-associated freezing. Enhanced the immune system response. Upregulated autophagy in the hippocampus. Reduced A β plaques.	[106]
A β PPxPS1 transgenic mice	CBD 50 mg/kg bw, i.p. 3 weeks	Restored social recognition memory. Reversed spatial learning deficits. Moderately reduced insoluble A β ₄₀ levels in the hippocampus.	[107]
A β transgenic TAU58/2 mice	CBD 50 mg/kg bw, i.p. 3 weeks	4 months old AD transgenic mice maintained normal sociability and intact social recognition memory. CBD treatment did not alter the behavioral deficits observed in transgenic males (reduced body weight, heightened anxiety, and impaired motor functions). Reduced brain glucose hypometabolism memory impairment.	[108]
STZ-induced AD Wistar rats	CBD 20 mg/kg bw, i.p. 7 days	Prevented total weight loss.	[109]
5xFAD mice	CBD: 0.273 mg/kg bw or THC: 0.205 mg/kg bw or CBD 0.273 mg/kg bw: THC 0.205 mg/kg bw i.p. 28 days	Induced anxiogenic and depressant-like behaviors. THC: CBD-THC: Improved spatial memory. All Cannabinoid Treatments: Increased cortical levels of insoluble A β ₁₋₄₂ .	[110]

Figura 4 -Tabela de análise da ação da *Cannabis* no tratamento de Alzheimer's em estudos pré-clínicos.

Animal Model	Treatment	Results	Reference
AlCl ₃ -induced AD Wistar rats	THC-CBD 2:1 (oily extract) 50 µL, 100 µL, and 150 µL, orally 60 days	50 µL: Moderate reduction in neuronal death in the hippocampus (~50%). Slight decrease in amyloid accumulation. Small improvement in SOD activity and reduction in NO levels.	[111]
		100 µL: Significant reduction in neuronal death (~70%). Noticeable decrease in Aβ levels in brain tissue. SOD activity increased by ~15%. NO levels decreased.	
		150 µL: Less amyloid plaque formation observed in brain section. Most effective in protecting neurons (~80%). Strongest reduction in amyloid deposition. Best improvement in SOD activity (~20% increase). Significant reduction in NO levels. Least amyloid plaque formation, with better-preserved brain tissue.	
Scopolamine-provoked memory impairment Swiss mice	CBD: 1, 5, 30 mg/kg bw, i.p. or RIV: 0.5, 1, 2.5 mg/kg bw, i.p. or CBD 1 mg/kg bw, i.p. + RIV 0.5 mg/kg bw, i.p. single treatment CBDA: 6 µM or THCA: 12 µM intrahippocampal injection days 3 and 4 after A _β 1-42 injection	CBD:1 mg/kg/RIV:0.5 mg/kg: Significantly improved memory in all stages (acquisition, consolidation, and retrieval). Combination: Demonstrated a stronger memory-enhancing effect than either drug alone.	[112]
A _β 1-42-treated ICR mice	THCA: 12 µM intrahippocampal injection days 3 and 4 after A _β 1-42 injection	CBDA and THCA: Reduced hippocampal Aβ and p-tau levels. Improved cognitive function. Exhibited neuroprotective effects. Alleviated calcium dyshomeostasis. Protected primary neurons. Enhanced the glyoxalase pathway.	[113]
Transgenic <i>C. elegans</i> strain	CBD 100 µM 24 h	Preventing methylglyoxal-induced cellular damage in cerebellar neurons. Increased lifespan and survival. Reduced Aβ aggregation.	[114]
Transgenic <i>C. elegans</i> expressing A _β 1-42	CBD 100 µM	Ameliorated Aβ-associated neurotoxicity, while scavenging ROS) through CBD's intrinsic antioxidative properties.	[115]
Transgenic <i>C. elegans</i> strain GRU102	CBD 5 µM	Extended lifespan. Improved pumping rate. Reduced mitochondrial oxidative stress.	[116]

Fonte: MDPI (RecentPreclinicalEvidenceonPhytocannabinoids in NeurodegenerativeDisorders: A Focus onParkinson'sandAlzheimer's Disease).

Figura 5 – Ação da *Cannabis* no tratamento de Parkinson em estudos pré-clínicos.

Animal Model	Tested substance	Results	Reference
6-OHDA model Sprague–Dawley rats	CBD 10 mg/kg bw, i.p. 28 weeks	Enhanced motor activity through the activation of CNTF and astrocytic TRPV1 signaling.	[121]
6-OHDA model C57/BL6 mice	CBD 10, 30, and 100 mg/kg bw i.p. single treatment	Reduced the hyperalgesia and allodynia caused by 6-OHDA.	[123]
6-OHDA model Wistar rats	CBD 10, 50, 100 µg/µL, i.m. single treatment	Reduced orofacial allodynia and hyperalgesia induced by the 6-OHDA lesion. Females (especially in the estrus phase) were more sensitive to the lowest dose for allodynia. Males showed a greater reduction in hyperalgesia in the formalin test.	[124]
6-OHDA model Wistar rats	CBD 10 nM, intrapallidal injection 3 days	Lowered amphetamine-induced motor asymmetry. Improved fine motor skills (staircase test, pronation, grasp, and supination). Decreased GAD-67 expression in the striatum and ipsilateral GPe.	[122]
6-OHDA model Sprague–Dawley rats	THC 5.1 mg/kg bw, i.p. 26 days	Significantly reduced apomorphine-induced contralateral rotations, beam travel time, beam freeze time, and catalepsy time. Increased latency to fall in the rotarod test. Improved balance time, and elevated protein levels of PSD-95 and dopamine receptor D1.	[125]
6-OHDA model Wistar rats	THC 0.85 mg/mL, i.p. 28 days	Improved spatial learning and memory. Increased hippocampal D1 mRNA levels. Decreased CB ₁ mRNA levels. Increased CB ₂ mRNA levels.	[126]
6-OHDA C57BL/6 mice	VCE-004.8 20 mg/kg bw, orally 2 weeks	Partially prevented the loss of TH-positive neurons in the substantia nigra. Nearly eliminated astroglial and microglial reactivity. Improved motor performance in the cylinder rearing test. Enhanced cognitive function.	[127]
MPTP model SPF C57BL/6 mice	CBD 100 mg/kg bw, orally 14 days	Increased spontaneous locomotion. Increased levels of DA, 5-HT, IL-10, and TH expression. Decreased levels of TNF-α, IL-1β, and IL-6. Upregulated Bcl-2.	[128]
Pitx3ak mutant mice that received repeated administration of L-DOPA	Δ ⁹ -THCV 2 mg/kg bw, i.p. 2 weeks	Downregulated Bax and Caspase-3. Delayed the onset and reduced the severity of dyskinesia. Attenuated already-established dyskinesia. Reduced AIMs and hyperactivity.	[130]
<i>aSyn</i> A53T transgenic mice	CBD 4.3 mg/kg i.p. 24 days	Lowered levels of FosB protein and histone pAcH3 in the basal ganglia. Significantly improved motor and postural coordination. Protected the substantia nigra. Modulated fatty acid biosynthesis, arginine metabolism, butanoate metabolism, β-alanine metabolism, and pantothenate/CoA biosynthesis.	[129]

Fonte: MDPI (RecentPreclinicalEvidenceonPhytocannabinoids in NeurodegenerativeDisorders: A Focus onParkinson’sandAlzheimer’s Disease).

Como explicado por Valdeolivaset al. (2015), o canabigerol (CBG) também demonstrou potencial no tratamento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Huntington, onde se mostrou capaz de atenuar a perda neuronal e suprimir a microgliose. Esses achados destacam o papel dos canabinoides em modular a resposta inflamatória e promover a neuroproteção, justificando a continuidade das pesquisas para o desenvolvimento de novas terapias.

Em perspectiva do funcionamento do SEC como justificativa do potencial de tratamento com a utilização da cannabis, este atua no tratamento de doenças neurodegenerativas através de mecanismos de sinalização complexos e sua capacidade de modular a neuroinflamação e a função sináptica. Conforme Batista et al. (2012), os endocanabinoides, como anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-

AG), agem em receptores específicos, principalmente os receptores CB₁ e CB₂. Esses receptores, por sua vez, ativam vias de sinalização celular que inibem canais de cálcio e adenilil ciclase, regulam correntes iônicas e ativam cascatas de proteína quinase. O sistema endocanabinoide é capaz de modular a ação de neurotransmissores, através da ativação de receptores CB₁ que modulam a permeabilidade da membrana neuronal a íons Ca²⁺ e K⁺. Além disso, o receptor TRPV1 é um alvo alternativo para a AEA, enquanto os receptores nucleares PPARs também atuam na regulação da inflamação e metabolismo.

A interação entre as células da glia e o sistema endocanabinoide é um fator crucial na fisiopatologia da dor crônica, que é um processo de neuroinflamação e sensibilização central. O sistema endocanabinoide atua como um regulador da função sináptica, reduzindo a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. A ativação das células da glia pode levar ao aumento da expressão de receptores canabinoides, como CB₁ e CB₂, que, através de suas ações inibitórias, podem servir como alvos terapêuticos para contrabalancear o estado de excitação neuronal e atenuar a inflamação neurogênica, que está envolvida no processo de cronificação da dor.

O aprofundamento do conhecimento sobre a função das células da glia no sistema endocanabinoide abre a possibilidade de atuar na origem fisiopatológica da dor, atenuando os mecanismos de sensibilização central.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho de revisão revela que o principal achado da literatura pré-clínica é o considerável potencial terapêutico dos fitocannabinoides, especialmente o canabidiol (CBD), no tratamento de doenças neurodegenerativas e condições inflamatórias. A pesquisa em modelos animais demonstrou que a eficácia desses compostos reside em sua capacidade de exercer efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios, antioxidantes e neuromoduladores, que podem ser traduzidos para aplicações clínicas eficazes e seguras, embora a necessidade de pesquisas contínuas e aprofundadas seja constante.

As evidências pré-clínicas justificam o uso de cannabinoides em neurologia por meio de uma vasta gama de efeitos observados em modelos animais e in vitro. A neuroproteção é um dos principais achados, com cannabinoides como o THC e o

CBD demonstrando capacidade de proteger o sistema nervoso, retardar a neurodegeneração e promover a neurogênese em doenças como o Alzheimer (DA) e Parkinson (DP). Em modelos de DA, por exemplo, canabinoides sintéticos impediram a ativação da micróglia e a perda neuronal, além de estimular a degradação de placas beta-amiloide. O canabigerol (CBG) também se mostra promissor como agente neuroprotetor em modelos de DP.

A ação anti-inflamatória e antioxidante é um mecanismo crucial. O CBD, em particular, possui propriedades significativas que modulam a neuroinflamação, um elemento-chave na progressão de diversas doenças. A ativação dos receptores canabinoides CB₁ e CB₂ em células gliais promove um estado anti-inflamatório, e o CBD demonstrou reduzir espécies reativas de oxigênio (ROS) e proteger antioxidantes celulares.

Esses mecanismos se traduzem em aplicações concretas em doenças específicas. Na epilepsia, o CBD demonstrou robustos efeitos anticonvulsivantes em diversos modelos experimentais, atuando ao modular a transmissão sináptica e bloquear canais de cálcio e potássio. Em modelos de Doença de Parkinson, o CBD e derivados do CBG atenuaram o desenvolvimento do parkinsonismo, protegendo neurônios dopaminérgicos e atrasando déficits motores.

Apesar dos avanços, a translação dos achados pré-clínicos para a clínica humana enfrenta desafios significativos. A principal limitação é que os modelos experimentais em animais não reproduzem completamente a complexidade das doenças humanas, o que pode levar a resultados que não são observados em ensaios clínicos.

A cannabis e seus derivados representam uma abordagem terapêutica promissora e multifacetada, com potencial para transformar o manejo de várias doenças e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os canabinoides podem oferecer uma alternativa para doenças crônicas e incuráveis, atuando de maneira mais abrangente do que as terapias convencionais. A compreensão do intrincado Sistema Endocanabinoide abre caminho para a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais precisas e personalizadas.

A continuação da pesquisa pré-clínica é de vital importância para o futuro da medicina. Ela é a base que permite elucidar mecanismos complexos, identificar e desenvolver novos fármacos que preservem os efeitos terapêuticos e reduzam os

colaterais, e fornecer a evidência científica robusta necessária para o reconhecimento e a aceitação mais ampla dos canabinoides como agentes terapêuticos válidos. Em suma, a pesquisa contínua em neurociência e imunologia é fundamental para desvendar o potencial completo da cannabis, oferecendo esperança para o tratamento de doenças que atualmente possuem opções limitadas.

REFERÊNCIAS

- ALVES, J. de M. S. **Cannabis medicinal: usos terapêuticos e implicações legais no Brasil**. 2022. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2022. Disponível em: <https://www.repositorio.ufal.br/bitstream/123456789/12370/1/Cannabis%20medicinal%3A%20usos%20terapêuticos%20e%20implicações%20legais%20no%20Brasil.pdf>. Acesso em: 07 set. 2025.
- ANDREAZZI, M. M. K. *et al.* O papel da neuro inflamação na progressão da demência: perspectivas atuais e medidas terapêuticas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 8, p. 1-8, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/REAS.e16830.2024>. Acesso em: 04 set. 2025.
- BATTISTA, N. *et al.* The endocannabinoid system: an overview. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 13, p. 1-15, 2019.
- BLEBEA, N.-M. *et al.* Recent preclinical evidence on phytocannabinoids in neurodegenerative disorders: a focus on Parkinson's and Alzheimer's disease. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 6, p. 890, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph18060890>. Acesso em: 04 set. 2025.
- LI, S. *et al.* Cannabigerol (CBG): a comprehensive review of its molecular mechanisms and therapeutic potential. **Molecules**, v. 29, n. 22, p. 5471, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29225471>. Acesso em: 07 set. 2025.
- LI, S. *et al.* Cannabigerol (CBG): a comprehensive review of its molecular mechanisms and therapeutic potential. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1779, 2024.
- LIMA, A. C. *et al.* Preventive beneficial effects of cannabidiol in a reserpine-induced progressive model of parkinsonism. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1539783, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1539783>. Acesso em: 10 set. 2025.
- MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. da R. **Neuroinflamação na doença de Alzheimer**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.periodicojs.com.br/index.php/js/article/download/33/193>. Acesso em: 12 set. 2025.

MARINHO, A. M. da N.; SILVA-NETO, R. W. G. da. Efeitos anti-inflamatórios dos canabinoides. **BrJP**, v. 6, supl. 1, p. S31-7, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230010-pt>. Acesso em: 07 set. 2025.

MORRIS, R.; FILLENZ, M. (Ed.). **The Science of the Brain: an introduction for young students**. Liverpool: **The British Neuroscience Association**, p.56, 2003.

NACHNANI, R.; RAUP-KONSAVAGE, W. M.; VRANA, K. E. The pharmacological case for cannabigerol. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 376, n. 2, p. 204-212, fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000340>. Acesso em: 10 set. 2025.

REBASSA, J. B. *et al.* Cannabinoid and orexigenic systems interplay as a new focus of research in Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 10, p. 5378, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25105378>. Acesso em: 07 set. 2025.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. 51 f. Projeto de Graduação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/server/api/core/bitstreams/39f1b2a6-8570-4cb5-b539-d05b4b5c4dd7/content>. Acesso em: 10 set. 2025.

SILVA-NETO, R. W. G. da; MARINHO, A. M. da N. Função da glia no sistema endocanabinoide: revisão narrativa. **BrJP**, v. 6, supl. 1, p. 31-7, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230007-pt>. Acesso em: 12 set. 2025.

SILVESTRO, S. *et al.* Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy, safety, and critical gaps. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1459, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24081459>. Acesso em: 10 set. 2025.

SOUSA, L. M. de; BAIÃO, M. K. V. **Maconha medicinal (Cannabis sativa): usos e perspectivas clínicas**. 2021. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/3118/1/TCC%20-%20Larissa%20e%20Maria%20Karulyna.pdf>. Acesso em: 07 set. 2025.

XAVIER-GOMES, C. E. *et al.* Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 5 supl. 1, p. 153-157, maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S137>. Acesso em: 12 set. 2025.