

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS FITOCANABINOIDES NA MODULAÇÃO DA NEUROINFLAMAÇÃO EM PATOLOGIAS NEURODEGENERATIVAS****THERAPEUTIC POTENTIAL OF PHYTOCANNABINOIDS IN MODULATING NEUROINFLAMMATION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES****POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS FITOCANNABINOIDES EN LA MODULACIÓN DE LA NEUROINFLAMACIÓN EN PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS**

Jiliélisson Oliveira de Sousa¹, Charles Fabian de Lima², José Ed Moura de Miranda³, Júlia Martins Reis Curvelo Almeida⁴, Maitê Cristina Leite Netto⁵, Fabrizio German Fernandini Torres⁶, Flávia Carrijo Martins Faria Resendes⁷, Regiane Lourenço Cesar⁸, Alexandre Maslinkiewicz⁹

e747813

<https://doi.org/10.47820/recima21.v7i4.7813>

PUBLICADO: 04/2026

RESUMO

As doenças neurodegenerativas representam um desafio crítico à saúde pública global, demandando terapias que transcendam o manejo sintomático. Esta revisão integrativa investiga o potencial terapêutico dos fitocanabinoides na modulação da neuroinflamação crônica. Metodologia: baseou-se na análise de evidências dos últimos cinco anos extraídas das bases *PubMed/MEDLINE* e *LILACS/BVS* sobre a modulação da inflamação em patologias neurodegenerativas. Resultados: os compostos fitocanabinoides parecem atuar de forma pleiotrópica, promovendo a proteção da barreira hematoencefálica, o resgate do fluxo autofágico e a redução de citocinas pró-inflamatórias. Conclusão: a administração destes compostos oferece uma estratégia neuroprotetora possível, embora a padronização clínica e a superação de barreiras regulatórias sejam essenciais para a sua viabilidade terapêutica universal.

PALAVRAS-CHAVE: Fitocanabinoides. Neuroinflamação. Doenças Neurodegenerativas. Sistema Endocanabinoide. Neuroproteção.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases represent a critical challenge to global public health, demanding therapies that transcend symptomatic management. This integrative review investigates the therapeutic potential of phytocannabinoids in modulating chronic neuroinflammation. Methodology: this review was based on the analysis of evidence from the last five years extracted from the PubMed/MEDLINE and LILACS databases regarding the modulation of inflammation in

¹ Doutorando em Ciências da Saúde. Universidade do Sul de Santa Catarina.

² Graduado em Medicina. Universidade Federal de Jataí.

³ Graduado em Medicina. Universidade Federal do Piauí.

⁴ Graduada em Medicina. Universidade Nove de Julho.

⁵ Graduada em Medicina. Pontifícia Universidade Católica (PUC-SP).

⁶ Graduado em Medicina. Centro Universitário Atenas.

⁷ Graduada em Medicina. Universidade de Rio Verde.

⁸ Graduada em Enfermagem (Universidade Nove de Julho - UNINOVE), Especialista em Pesquisas Clínicas e Estratégia Saúde da Família (DNA pós-graduação / COREN), Pós-graduada em Reabilitação Multidisciplinar Neurofuncional Adulto (Universidade Municipal de São Caetano do Sul - USCS).

⁹ Especialista em Vigilância e Cuidado em Saúde no Enfrentamento da COVID-19 e outras Doenças (FIOCRUZ-MS) Universidade Federal do Piauí.

neurodegenerative pathologies. Results: Phytocannabinoid compounds appear to act pleiotropically, promoting blood-brain barrier protection, rescuing autophagic flux, and reducing pro-inflammatory



cytokines. Conclusion: The administration of these compounds offers a promising neuroprotective strategy, although clinical standardization and overcoming regulatory barriers are essential for their universal therapeutic viability.

KEYWORDS: *Phytocannabinoids. Neuroinflammation. Neurodegenerative Diseases. Endocannabinoid System. Neuroprotection.*

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas representan un desafío crítico para la salud pública mundial, exigiendo terapias que trasciendan el manejo sintomático. Esta revisión integradora investiga el potencial terapéutico de los fitocannabinoides en la modulación de la neuroinflamación crónica. Metodología: Se basó en el análisis de evidencia de los últimos cinco años extraída de las bases de datos PubMed/MEDLINE y LILACS/BVS sobre la modulación de la inflamación en patologías neurodegenerativas. Resultados: Los compuestos fitocannabinoides parecen actuar de forma pleiotrópica, promoviendo la protección de la barrera hematoencefálica, el rescate del flujo autofágico y la reducción de citoquinas proinflamatorias. Conclusión: La administración de estos compuestos ofrece una estrategia neuroprotectora potencial, aunque la estandarización clínica y la superación de las barreras regulatorias son esenciales para su viabilidad terapéutica universal.

PALABRAS CLAVE: *Fitocannabinoides. Neuroinflamación. Enfermedades Neurodegenerativas. Sistema Endocannabinoide; Neuroprotección.*

INTRODUÇÃO

O envelhecimento demográfico global precipitou uma transição epidemiológica, elevando as doenças neurodegenerativas ao patamar de crise de saúde pública mundial. Condições crônicas e progressivas, como a Doença de Alzheimer (DA), a Doença de Parkinson (DP), a Esclerose Múltipla (EM) e a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), representam hoje uma das principais causas de morbidade, mortalidade e declínio da qualidade de vida na população geriátrica (Blebea *et al.*, 2025). Historicamente, a abordagem farmacológica para essas patologias se baseou em estratégias paliativas, desenhadas primariamente para o manejo sintomático. No entanto, o paradigma terapêutico atual falha em retardar, interromper ou reverter a marcha de apoptose neuronal e a perda de redes sinápticas que caracterizam a progressão fisiológica destas patologias (Jurga *et al.*, 2024).

Para transcender os limites das terapias convencionais, a neurociência moderna tem voltado sua atenção para a compreensão profunda dos mecanismos etiopatogênicos subjacentes. Emergiu o consenso de que a neuroinflamação crônica não é meramente uma consequência secundária da degeneração celular, mas sim um vetor primário e um amplificador agressivo do dano neurológico (Wu; Rajiah; Ali, 2025). A ativação descontrolada das células da glia — em especial a micróglia e os astrócitos —, o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a falência dos mecanismos de autofagia celular criam um ciclo vicioso de toxicidade que culmina na degradação irreversível do parênquima cerebral e da barreira hematoencefálica (BHE) (Ntsapi *et al.*, 2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



Neste cenário de urgência translacional, o Sistema Endocanabinoide (SEC) ascendeu como um dos alvos neuromoduladores mais promissores da medicina contemporânea. O SEC é uma rede sinalizadora lipídica ubíqua e evolutivamente conservada, fundamental para a manutenção da homeostase do Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico. Ele é classicamente composto por receptores acoplados à proteína G (sendo os receptores canabinoides do tipo 1, CB1, e do tipo 2, CB2, os mais amplamente estudados), ligantes endógenos derivados do ácido araquidônico (como a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol) e um complexo maquinário enzimático responsável por sua biossíntese e degradação hidrolítica, incluindo a hidrolase de amida de ácido graxo (FAAH) e a lipase de monoacilglicerol (MAGL) (Paes-Colli *et al.*, 2022).

A distribuição neuroanatômica desses componentes fornece pistas valiosas sobre sua relevância fisiológica. Os receptores CB1 são expressos em densidade alta nas terminações pré-sinápticas de neurônios no hipocampo, gânglios da base e córtex cerebral, onde atuam como reguladores retrógrados inibitórios, atenuando a liberação de neurotransmissores excitatórios (como o glutamato) e mitigando a excitotoxicidade (Ben-Shabat *et al.*, 2026). Por outro lado, os receptores CB2 são expressos em baixos níveis no cérebro saudável, mas sofrem uma suprarregulação (*upregulation*) drástica em células do sistema imune, na micróglia e nos astrócitos reativos durante processos neuroinflamatórios intensos, sinalizando seu papel como um mecanismo de defesa endógeno contra danos inflamatórios (Blebea *et al.*, 2025).

Diante deste potencial regulatório, os fitocanabinoides — metabólitos secundários bioativos extraídos da planta *Cannabis sativa* — ganharam protagonismo. Diferentemente das formulações sintéticas, os compostos fitoquímicos interagem de maneira multifacetada com a fisiologia humana. A planta abriga mais de 150 fitocanabinoides, além de terpenos e flavonoides que modulam a farmacodinâmica uns dos outros através do "efeito comitiva" ou *entourage effect* (Ntsapi *et al.*, 2026). Historicamente, as investigações científicas focaram no Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e no canabidiol (CBD). No entanto, as pesquisas recentes expandiram esse horizonte para os "fitocanabinoides menores", incluindo o Canabigerol (CBG) e Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (THCV) e suas formas ácidas precursoras, como o Ácido Canabidiólico (CBDA) e Ácido Tetrahydrocannabinólico (THCA). Estas moléculas exibem afinidade por receptores não clássicos, como os canais de potencial receptor transitório (TRP), receptores PPAR γ e serotoninérgicos (5-HT1A), fornecendo uma base mecanicista para intervenções que promovem a neuroproteção profunda (Singh *et al.*, 2026; Alves *et al.*, 2024).

A presente revisão integrativa possui como objetivo central investigar e sintetizar o potencial terapêutico dos fitocanabinoides na modulação estrutural e imunológica da neuroinflamação em



patologias neurodegenerativas, aprofundando conhecimento sobre bases biomoleculares da preservação celular neurológica.

2. MÉTODOS

2.1. Desenho do estudo

Para garantir a sistematização rigorosa e a amplitude analítica exigidas por um tema de alta complexidade e rápida evolução, optou-se pelo desenho de revisão integrativa da literatura. Este método permite a síntese de evidências empíricas e teóricas oriundas de múltiplos desenhos metodológicos — incluindo ensaios pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises —, fornecendo uma compreensão densa e estruturada sobre o fenômeno abordado. A construção desta pesquisa foi norteada pela estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Outcomes/Desfechos), formulando a seguinte questão norteadora: "Quais são as evidências científicas mais recentes acerca dos mecanismos moleculares e da eficácia terapêutica dos fitocanabinoides na neuroinflamação subjacente a doenças neurodegenerativas?"

2.2. Estratégia de busca e critérios de elegibilidade

A condução da busca bibliográfica foi realizada mediante acesso a quatro das bases de dados eletrônicas mais representativas das ciências médicas e da saúde em âmbito mundial e latino-americano: PubMed (*National Library of Medicine*)/MEDLINE, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e a plataforma agregadora BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). O período de delimitação temporal estipulado abrangeu os últimos cinco anos, visando garantir o conhecimento mais recente sobre as terapias inovadoras e aspectos farmacológicos dos fitocanabinoides.

O processo de busca utilizou a intersecção de descritores controlados extraídos do *Medical Subject Headings* (MeSH) e de suas equivalências no portal Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A estratégia booleana primordial adotada nas bases de dados foi uma combinação cruzada: ("*Phytocannabinoids*" OR "*Cannabidiol*" OR "*Acidic Cannabinoids*" OR "*CBDA*" OR "*THCA*") AND ("*Neuroinflammation*" OR "*Blood-Brain Barrier*" OR "*Autophagy*" OR "*Neurovascular Unit*" OR "*Microglia*") AND ("*Neurodegenerative Diseases*" OR "*Alzheimer Disease*" OR "*Parkinson Disease*" OR "*Multiple Sclerosis*" OR "*Amyotrophic Lateral Sclerosis*").

Os critérios de inclusão estabelecidos consistiram em: 1) artigos completos publicados em periódicos acadêmicos rigorosos, sujeitos à revisão por pares (*peer-review*); 2) investigações com foco direto na ação de moléculas derivadas da planta *Cannabis sativa* sobre cascatas

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



neuroinflamatórias, estresse oxidativo ou degeneração celular; 3) estudos abordando a interface entre canabinoides e inovação tecnológica; 4) artigos escritos nos idiomas inglês, português ou espanhol e 5) Artigos publicados nos últimos cinco anos. Adotaram-se como critérios de exclusão: pesquisas exclusivamente focadas em canabinoides sintéticos desvinculados do uso clínico, estudos sobre dependência química ou uso recreativo sem interface patológica, resenhas não metodológicas, teses acadêmicas não publicadas em periódicos, resumos de anais de eventos e editoriais sem dados comprobatórios.

2.3. Seleção da base teórica

O rigor do processo de seleção garantiu a coesão da pesquisa. Inicialmente, dois autores buscaram os artigos por meio dos descritores já relatados. Foram encontrados 141 artigos (137 via LILACS/BVS e 4 via PubMed). Após delimitar os artigos publicados nos últimos cinco anos, foram excluídos 45 artigos (44 via LILACS/BVS e 1 via PubMed) pelo recorte temporal e 2 por duplicidade, a amostra remanescente foi de 94 trabalhos. Após aplicar os demais critérios de inclusão e leitura de título e resumo, foram excluídos 69 artigos, restando 25 artigos para serem lidos na íntegra. Destes, 17 artigos foram excluídos por não se adequarem à proposta temática da revisão, sendo escolhidos 8 artigos para compor a base metodológica e os resultados do estudo. O número limitado de artigos se justifica pelo fato de apresentarem propostas inovadoras e amostras satisfatórias, a fim de garantir alto rigor metodológico para discussão. A **Tabela 1** sintetiza de forma esquematizada os autores, ano, título, metodologia, objetivo do estudo e principais resultados dos 8 artigos que foram selecionados para compor a análise teórica desta revisão.



Tabela 1. Composição da base de dados teórica dos 8 artigos selecionados para a revisão integrativa

Autores e Ano	Título e Base de Dados	Metodologia e Objetivo do Estudo	Principais Resultados
(Wu; Rajiah; Ali, 2025)	<i>Therapeutic Potential for Cannabidiol on Alzheimer's Disease-Related Neuroinflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Meta-análise focada em consolidar quantitativamente o efeito do CBD nos marcadores gliais e citocínicos em modelos pré-clínicos e manifestações clínicas da DA.	Comprovou uma redução significativa em biomarcadores de gliose reativa e neuroinflamação. O estudo destaca o CBD como um agente anti-inflamatório biologicamente consistente, apontando melhorias em sintomas neuropsiquiátricos em ensaios com humanos.
(Ben-Shabat <i>et al.</i> , 2026)	Cannabinoids, the Blood–Brain Barrier, and Neurodegeneration: Mechanisms, Dysregulation, and Therapeutic Perspectives	Revisão sistemática sobre a disfunção da UNV e a capacidade do SEC e dos fitocanabinoides em restaurar e preservar a BHE	Os canabinoides protegem a BHE mantendo proteínas de junção estreita (Claudina-5) e reduzindo a adesão e transmigração de leucócitos mediada por ICAM-1/VCAM-1.



<p>(Beltrán-Velasco; Clemente-Suarez, 2025)</p>	<p>Impact of peripheral inflammation on blood-brain barrier dysfunction and its role in neurodegenerative diseases</p>	<p>Revisão narrativa e integrativa de natureza mecânica, fundamentada em uma busca sistemática sobre a relação bidirecional entre a inflamação periférica e a disfunção da BHE</p>	<p>Demonstra que a inflamação sistêmica e a disbiose degradam proteínas de junção estreita, aumentando a permeabilidade da BHE. Mostra que metabólitos como o butirato reforçam a barreira e mitigam o estresse oxidativo, oferecendo um paralelo mecânico ao potencial neuroprotetor dos fitocanabinoides em patologias como DA e DP.</p>
<p>(Ntsapi <i>et al.</i>, 2026)</p>	<p>Exploring cannabinoid modulation on autophagy mechanisms in Alzheimer's disease: a review</p>	<p>Revisão estruturada sobre o resgate do fluxo autofágico por microdoses e formulações multi-canabinoides na degradação de agregados proteicos tóxicos.</p>	<p>Revelou que o CBD, de forma dependente e independente do eixo PI3K/Akt/mTOR e via sirtuínas (SIRT1), ativa cascatas de autodigestão celular. Formulações de espectro total otimizam a proteostase e promovem a sobrevivência neuronal de maneira mais eficaz do que monoterapias.</p>



<p>(Blebea <i>et al.</i>, 2025)</p>	<p>Recent Preclinical Evidence on Phytocannabinoids in Neurodegenerative Disorders</p>	<p>Mapeamento farmacológico focado em compostos naturais, elucidando vias de canabinoides maiores e moléculas não tradicionais frente à DA e DP.</p>	<p>O estudo elucidada como o agonismo dos receptores CB2, muitas vezes acoplado à inibição do sistema imune inato, abriga propriedades imunossupressoras essenciais para paralisar a degeneração induzida por micróglia reativa.</p>
<p>(Jurga <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Cannabis-Based Phytocannabinoids: Overview, Mechanism of Action, Therapeutic Application, Production, and Affecting Environmental Factors</p>	<p>Análise abrangente focada em produção biossintética, controle de fatores ambientais (cultivo <i>indoor</i>) e farmacodinâmica de compostos secundários (CBN, CBC, CBG).</p>	<p>Reforça a importância da padronização de cultivos para consistência terapêutica. Destaca a ação anti-inflamatória em vias neuropsiquiátricas e neurológicas, indicando eficácia terapêutica mais ampla de metabólitos vegetais além do CBD e THC.</p>



(Singh <i>et al.</i> , 2026)	Therapeutic potential of acidic cannabinoids: an update	Exploração profunda da biossíntese e da farmacologia dos compostos ácidos instáveis termicamente (CBDA, THCA, CBGA).	Evidencia que canabinoides ácidos são frequentemente superiores aos neutros na regulação da via COX-2 e na modulação de receptores PPAR γ e TRP. Devido à sua ausência de intoxicação, são considerados uma grande promessa para a medicina geriátrica de precisão.
(Paes-Colli <i>et al.</i> , 2022)	Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases	Avaliação rigorosa da tradução pré-clínica para cenários clínicos reais utilizando <i>Cannabis</i> medicinal.	Constatou que a suplementação com produtos à base de <i>cannabis</i> melhora secundariamente a rigidez, agitação, agressividade e distúrbios de sono associados a DA e EM, alertando para a necessidade de delineamentos de longo prazo e doses ajustadas.

Fonte: Autores (2026)

A matriz de evidências gerada a partir da extração dos dados contidos na Tabela 1 proporciona o arcabouço referencial para o desenvolvimento e a exploração crítica das vias fisiopatológicas na seção seguinte.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os fitocanabinoides constituem uma classe de compostos derivados da planta *Cannabis sativa*, compreendendo mais de 120 moléculas distintas que interagem de forma pleiotrópica com o organismo mamífero. A complexidade terapêutica desses compostos reside não apenas na ação isolada de moléculas majoritárias, como o Canabidiol (CBD) e o Δ -9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), mas na sinergia farmacológica entre canabinoides minoritários, terpenos e flavonoides, fenômeno amplamente descrito como "efeito comitiva" (Jurga *et al.*, 2024). Dada a natureza lipofílica dessas moléculas, sua farmacocinética é marcada por uma alta afinidade com tecidos neurais, permitindo que atravessem a BHE e modulem sistemas de neurotransmissão fundamentais para a integridade funcional do SNC. A seguir, detalham-se os mecanismos de neuroproteção e a dinâmica dessas interações nas patologias neurodegenerativas.

3.1. Neuroproteção e sinalização canabinoide

O Sistema Endocanabinoide atua como uma interface química vital entre o corpo e a mente, desempenhando funções antioxidantes e anti-inflamatórias críticas para a homeostase do SNC. A ativação dos receptores CB1, predominantemente localizados em terminais pré-sinápticos, modula a neurotransmissão GABAérgica e glutamatérgica, exercendo um papel neuroprotetor contra a excitotoxicidade em estágios iniciais de patologias neurodegenerativas (Somogyi *et al.*, 2025).

Em contrapartida, os receptores CB2, embora expressos em baixos níveis em condições fisiológicas, sofrem uma regulação positiva em células da microglia e astrócitos durante processos neuroinflamatórios, tornando-se alvos preferenciais para a modulação imunológica (Rakotoarivelo *et al.*, 2024). No contexto da Doença de Alzheimer, evidências pré-clínicas recentes demonstram que o Canabidiol é capaz de reverter déficits de aprendizagem espacial e reconhecimento de objetos em doses moderadas (5 mg/kg), além de aumentar a autofagia hipocampal e reduzir a carga de placas beta-amiloides, uma marca fisiopatológica conhecida da DA (Coles *et al.*, 2020; Hao e Feng, 2021).

Adicionalmente, o uso de canabinoides ácidos como o CBDA e o THCA tem se mostrado promissor por sua capacidade de aumentar a expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e de seu receptor p-TrkB (tirosina quinase B), favorecendo a plasticidade sináptica e a memória sem induzir os efeitos psicoativos associados aos compostos neutros (Kim *et al.*, 2023). Quanto à Doença de Parkinson, a modulação farmacológica via fitocanabinoides visa não apenas a proteção dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, mas também o alívio de sintomas não motores, como a dor neuropática e a disfunção cognitiva.



O CBD demonstrou eficácia na redução da degeneração nigroestriatal por meio da ativação do receptor *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) astrocitário e do aumento do Fator Neurotrófico Ciliar (CNTF) (Giuliano *et al.*, 2021). Além disso, a administração de agonistas do receptor CB2, como o fitocanabinoide minoritário Δ -9-THCV, apresentou propriedade antidiscinesia, retardando o aparecimento de movimentos involuntários induzidos por Levodopa e reduzindo marcadores de estresse oxidativo (Espadas *et al.*, 2020; Blebea *et al.*, 2025).

3.2. Dinâmica da unidade neurovascular e barreira hematoencefálica

A interpretação dos dados evidencia que a ação terapêutica dos fitocanabinoides em cérebros senescentes ou patologicamente afetados é suportada por uma rica e interdependente teia de mecanismos moleculares. Longe de atuarem por uma via unimodal, esses compostos parecem remodelar o panorama imunológico, vascular e intracelular do sistema nervoso. O SEC exerce uma função regulatória na Unidade Neurovascular (UNV), atuando como uma rede moduladora que preserva a integridade estrutural e funcional da BHE.

De acordo com evidências recentes, a sinalização endocanabinoide é importante para a resiliência celular frente ao estresse oxidativo e inflamatório. Um mecanismo adaptativo envolve a regulação positiva do receptor CB1 astrocitário, disparada pela perda da proteína de junção estreita Claudina-5 em células endoteliais; tal resposta atua como um freio biológico para mitigar a disrupção da barreira (Dudek *et al.*, 2025). Ademais, a manutenção da permeabilidade vascular depende do equilíbrio na expressão dos receptores CB1 e CB2 na microvasculatura cerebral. A desregulação da homeostase está associada ao extravasamento da BHE e à exacerbação do estresse oxidativo local (Nunez-Lumbreras *et al.*, 2020).

Embora a integridade da BHE seja garantida por células endoteliais especializadas e junções oclusivas — compostas por proteínas fundamentais como a claudina-5 e a ocludina, que restringem a passagem paracelular de toxinas e patógenos (Langen *et al.*, 2019) —, a barreira não deve ser compreendida como uma estrutura uniforme. Evidências contemporâneas demonstram uma heterogeneidade regional que dita a vulnerabilidade seletiva de áreas cerebrais específicas à neurodegeneração. Regiões como o hipocampo e a substância negra, em virtude de sua elevada demanda metabólica e densidade vascular, exibem maior suscetibilidade à ruptura da barreira em cenários de inflamação sistêmica, o que acelera o curso da degeneração neuronal (Pfau *et al.*, 2024; Beltrán-Velasco; Clemente-Suárez, 2025).

3.3. O Eixo Intestino-Cérebro e Resposta Inflamatória

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



A inflamação periférica crônica, frequentemente originada por disbioses intestinais, atua como um potente disruptor da homeostase cerebral. O aumento de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , Interleucina-6 e Interleucina-1 β , ativa vias de sinalização intracelular mediadas pelo Fator Nuclear kappa B (NF- κ B), resultando na degradação proteica das junções estreitas e no aumento da permeabilidade vascular (Zheng *et al.*, 2023; Xiao *et al.*, 2020). Ademais, a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) para a circulação sistêmica estimula o receptor receptor tipo *Toll* 4 (TLR4) nas células endoteliais cerebrais, intensificando a resposta inflamatória e facilitando a infiltração de células imunes para o parênquima nervoso (Skrzypczak-Wiercioch e Sałat, 2022).

Por outro lado, metabólitos derivados da microbiota, especificamente os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como o butirato, exercem um papel neuroprotetor ao reforçar as junções oclusivas e modular o estresse oxidativo (Fock e Parnova, 2023). A redução desses metabólitos, associada à regulação negativa de transportadores essenciais como o GLUT1, pode comprometer o suporte energético neuronal, acelerando a deposição de proteínas patológicas como o beta-amiloide no Alzheimer e a α -sinucleína no Parkinson (Huang *et al.*, 2021; Beltrán-Velasco; Clemente-Suárez, 2025). Assim, a restauração da integridade da BHE por meio da modulação do microbioma e de terapias anti-inflamatórias específicas surge como uma das principais fronteiras terapêuticas para tais patologias neurodegenerativas (Mou *et al.*, 2022; Ahmed *et al.*, 2022).

3.4. Mecanismos multimodais do CBD e tradução clínica

Dada a complexidade da ruptura da BHE e da inflamação sistêmica discutidas anteriormente, o fitocanabinoide CBD emerge como uma molécula importante nesse contexto. O potencial neuroprotetor do CBD nas doenças neurodegenerativas fundamenta-se em sua capacidade de mitigar simultaneamente a neuroinflamação persistente e o estresse oxidativo crônico. Diferente do THC, o CBD exibe baixa afinidade direta pelos receptores CB1 e CB2, exercendo seus efeitos por meio de mecanismos indiretos, como a inibição da enzima FAAH, que promove o acúmulo de anandamida (Peres *et al.*, 2018; Bhunia *et al.*, 2022).

O Canabidiol também atua como um agonista de afinidade moderada para os receptores de serotonina 5-HT1A e receptores de adenosina A2A, o que contribui para suas propriedades antidepressivas, ansiolíticas e para o aumento da expressão do BDNF. No contexto da DP, evidências clínicas indicam que doses diárias de 300 mg de CBD melhoram significativamente a qualidade de vida dos pacientes, enquanto doses de 75 mg/dia são eficazes no tratamento do distúrbio comportamental do sono *Rapid Eye Movement* (REM) (Chagas *et al.*, 2014).

Além disso, o tratamento com CBD demonstrou reduzir sintomas psicóticos sem causar efeitos adversos sobre a função motora, possivelmente por meio da ativação do receptor TRPV1

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



astrocitário e do aumento da produção do CNTF (Giuliano *et al.*, 2021). Na DA, o CBD intervém na cascata amiloide ao inibir a fosforilação da enzima GSK-3 β , o que reduz a hiperfosforilação da proteína tau e restaura a via de sinalização Wnt/ β -catenina.

A ativação do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) pelo CBD também promove a ubiquitinação da proteína precursora de amiloide (APP), diminuindo a expressão de peptídeos beta-amiloides e atenuando a gliose reativa no hipocampo (Scuderi *et al.*, 2014). Esses achados corroboram a tese de que o CBD estabiliza a homeostase mitocondrial e restaura o metabolismo da glicose cerebral (da Silva *et al.*, 2018; de Paula Faria *et al.*, 2022). Ensaios clínicos revelaram benefício estatístico do CBD no manejo dos Sintomas Comportamentais e Psicológicos da Demência (BPSD) (Velayudhan *et al.*, 2024; Hermush *et al.*, 2022).

A meta-análise de Wu, Rajiah e Ali (2025) mostrou que o CBD é uma molécula multialvo eficaz contra a reatividade glial, reduzindo a expressão de Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP) e níveis de Interleucina-6 e Óxido Nítrico Sintase Induzível (iNOS) (Chen *et al.*, 2023). Entretanto, a eficácia do CBD não é uniforme; uma vez que o estudo aponta heterogeneidade nos resultados para TNF- α e IL-1 β , sugerindo que a resposta terapêutica depende criticamente da dosagem e do modelo biológico utilizado

3.5. Autofagia, proteostase e enzimas degradadoras

A autofagia é um processo de degradação lisossômica essencial para a sobrevivência de neurônios pós-mitóticos, sendo responsável pela remoção de organelas danificadas. Na DA, o fluxo autofágico encontra-se severamente comprometido, criando um ciclo onde o acúmulo de beta-amiloide inibe a depuração celular (Evans e Holzbaur, 2020; Ntsapi e Loos, 2021). O CBD atua como um potente indutor da autofagia por meio de mecanismos independentes da via mTOR, modulando a sinalização de Akt e ERK1/2 (Vrechi *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022). A modulação da autofagia pelo CBD não apenas degrada agregados, mas também mitiga a neuroinflamação estéril ao prevenir o vazamento de DNA mitocondrial para o citosol, o que ativaria o inflamassoma NLRP3, complexo multiproteico determinante na sinalização de citocinas pró-inflamatórias.

A indução da autofagia mediada por canabinoides ocorre através de vias dependentes e independentes de receptores. Enquanto a ativação dos receptores CB1, CB2 e TRPV1 contribui para o início do fluxo, o CBD promove a longevidade neuronal via ativação de sirtuínas (SIRT1), atenuando o estresse do retículo endoplasmático (Kang *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022). Formulações balanceadas de THC:CBD em baixas doses têm demonstrado resultados superiores à monoterapia, reduzindo a hiperexcitabilidade hipocampal (Sánchez-Fernández *et al.*, 2024; Cury *et al.*, 2025).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



A eficácia dos fitocanabinoides estende-se à inibição competitiva da acetilcolinesterase (AChE), auxiliando na sinalização colinérgica sem hepatotoxicidade. O uso de microdoses surge como abordagem atual, visando a neuroproteção multicamada (Ruver-Martins *et al.*, 2022; Ntsapi *et al.*, 2026). A modulação das enzimas Monoacilglicerol Lipase (MAGL) e FAAH emerge como estratégia de vanguarda; a inibição da MAGL normaliza a dinâmica do ácido araquidônico, protegendo a integridade da BHE (Guadalupi *et al.*, 2024; Ahluwalia *et al.*, 2023).

Um estudo recente reforçou que o uso de inibidores potentes da MAGL pode prevenir a ruptura da barreira em condições isquêmicas. O CBD destaca-se pela capacidade de modular a função endotelial via PPAR γ e 5-HT $1A$, fortalecendo as junções oclusivas (Jiang *et al.*, 2021; Smith *et al.*, 2024). Em contrapartida, o THC exibe efeitos duais, auxiliando na redução da neuroinflamação global quando em doses baixas ou combinado (Zhang *et al.*, 2025; Anil *et al.*, 2022).

3.6. Fronteiras da pesquisa: ácidos e canabinoides minoritários

As fronteiras da pesquisa contemporâneas apontam para o uso de canabinoides ácidos (CBDA e THCA) e minoritários (CBG e CBDV) como uma nova alternativa. Estudos sugeriram que o tratamento com CBDA e CBGA pode prevenir a agregação de fibrilas beta-amiloides e restaurar a expressão de receptores como o *Transient Receptor Potential Melastatin* (TRPM7) (Vitale *et al.*, 2025; Suzuki *et al.*, 2024). A polifarmacologia baseada em canabinoides representa uma intervenção promissora para estabilizar o eixo BHE-SEC (Hasbi e George, 2025).

A eficácia da *Cannabis sativa* depende da estabilidade do perfil fitoquímico. Canabinoides minoritários como o CBG e o CBN emergem como moduladores da homeostase mitocondrial. O cultivo *indoor* garante a reprodutibilidade necessária, sendo influenciado por espectros de luz e manejo nutricional (Lazarjani *et al.*, 2021; Danziger e Bernstein, 2021). A extração por CO 2 supercrítico é o padrão-ouro por minimizar a degradação térmica (Sainz Martinez *et al.*, 2023; Jurga *et al.*, 2024).

Os canabinoides ácidos (CBDA, THCA, CBGA) parecem ser opções viáveis. O THCA exibe mínima afinidade pelo CB1 central, permitindo altas doses sem efeitos psicotomiméticos (McPartland *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2026). Ademais, atuam como agonistas de PPAR γ , atenuando a neuroinflamação via inibição de NF- κ B (Palomares *et al.*, 2020). O CBDA e CBGA exibem ação MTDL, inibindo BACE-1 e AChE (Vitale *et al.*, 2025). Por fim, alguns estudos apontaram que as estratégias de administração por meio de nanoemulsões aumentam a biodisponibilidade desses ácidos no SNC (Anderson *et al.*, 2019; Lacerda *et al.*, 2025).

3.7. Esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



A aplicação clínica dos fitocanabinoides na EM é sustentada por uma robusta base de evidências que correlaciona a modulação do SEC à redução da espasticidade e dor neuropática. Segundo Paes-Colli *et al.* (2022), formulações balanceadas de THC:CBD atuam na regulação da excitotoxicidade glutamatérgica, um dos principais motores da desmielinização. Adicionalmente, a ativação de receptores CB2 em células imunes infiltrantes no SNC promove uma mudança no perfil de citocinas, favorecendo um ambiente anti-inflamatório que preserva a integridade axonal (Blebea *et al.*, 2025). O uso de canabinoides ácidos, como o CBDA, surge como uma estratégia coadjuvante promissora por sua alta biodisponibilidade e afinidade com receptores PPAR γ , que desempenham um papel central na remielinização e na proteção da Unidade Neurovascular (Singh *et al.*, 2026; Ben-Shabat *et al.*, 2026).

No contexto da ELA, a fisiopatologia envolve uma falha crítica na proteostase e no fluxo autofágico dos neurônios motores. Ntsapi *et al.* (2026) sugerem que o resgate da autofagia via sinalização SIRT1/mTOR, mediado pelo CBD e canabinoides menores como o CBG, pode retardar a progressão da morte neuronal. Conforme detalhado por Blebea *et al.* (2025), modelos pré-clínicos de ELA demonstram que o agonismo seletivo de CB2 reduz a ativação microglial na medula espinhal, enquanto o uso de fitocanabinoides antioxidantes auxilia na mitigação do dano oxidativo associado à mutação da Superóxido Dismutase 1 (SOD1). A inclusão do THCV nestes protocolos é discutida por Jurga *et al.* (2024) como um meio de modular a liberação de glutamato, prevenindo o colapso sináptico que precede a atrofia muscular característica da doença.

3.8. Perfil de segurança e interações farmacológicas

A complexidade do tratamento em pacientes idosos exige uma análise de segurança que extrapole o Canabidiol (CBD). Conforme advertido por Pimentel e Leme (2026), a inibição das isoenzimas do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2C19) pelo CBD pode elevar criticamente os níveis plasmáticos de fármacos com estreito índice terapêutico, como varfarina e clobazam. No entanto, o Δ 9-THC, mesmo em doses baixas, requer cautela devido ao risco de taquicardia dose-dependente e episódios de desorientação cognitiva em pacientes com DA avançada (Paes-Colli *et al.*, 2022). O estudo de Zhang *et al.* (2025) introduz um dado crítico de segurança: em concentrações elevadas, o THC pode induzir estresse oxidativo e disrupção transitória da BHE via ativação excessiva do receptor CB1, contrastando com o efeito protetor do CBD (Ben-Shabat *et al.*, 2026).

Por outro lado, os canabinoides ácidos (CBDA, THCA e CBGA) apresentam um perfil de segurança superior, sendo descritos por Singh *et al.* (2026) como não psicotrópicos e com menor potencial de interação com o sistema CYP450, o que os torna candidatos ideais para a medicina geriátrica de precisão. O Canabigerol, embora seguro, deve ter sua administração monitorada

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



quanto a possíveis alterações na homeostase lipídica periférica. Finalmente, a meta-análise de Wu, Rajiah e Ali (2025) reforça que, apesar dos efeitos colaterais leves (como sonolência e alterações gastrointestinais), os benefícios na redução da reatividade glial e na melhora dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência superam os riscos, desde que as doses sejam individualizadas e baseadas em produtos de espectro total com controle fitoquímico rigoroso (Lazarjani *et al.*, 2021; Jurga *et al.*, 2024).

4. CONSIDERAÇÕES

A investigação das evidências científicas publicadas nos últimos anos sugere que o potencial terapêutico dos fitocanabinoides no enfrentamento das síndromes neurodegenerativas transcende substancialmente os contornos do tratamento de suporte e do controle paliativo da sintomatologia motora. Estas moléculas derivadas da *Cannabis sativa* demonstraram capacidade de interagir com engrenagens etiopatogênicas determinantes, modulando diretamente o curso e a progressão dos danos sistêmicos causados por patologias como a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson e desordens associadas.

Por meio dos seus mecanismos farmacológicos, os canabinoides principais (CBD e THC), suas formas ácidas (CBDA, THCA) e canabinoides menores (CBG, THCV), reconfiguram a polarização do sistema imunológico da micróglia em um fenótipo anti-inflamatório (M2) resolutivo. Constatou-se redução nas expressões crônicas neurotóxicas de IL-6, iNOS e TNF- α , o restabelecimento reparativo da autofagia e proteção da BHE, diminuindo os aspectos inflamatórios.

Contudo, para que os benefícios da neuroproteção destes compostos sejam satisfatórios, é imprescindível que exista um direcionamento vigoroso para realização de ensaios clínicos controlados de longo escopo. O futuro clínico da terapia canabinoide recai invariavelmente na estruturação de protocolos pautados em biomarcadores periféricos preditivos, superando os impasses cinéticos de absorção dos óleos lipofílicos e os riscos de interações com o sistema CYP450 em pacientes na faixa geriátrica já acometidos por polifarmácia.

Neste sentido, o verdadeiro potencial fitoquímico da *Cannabis* medicinal frente às epidemias de envelhecimento cerebral também está condicionado à superação categórica das arcaicas barreiras regulatórias, sanitárias e institucionais globais. Somente por meio de estudo vasto, prescrições padronizadas, extrações cromatograficamente precisas e suporte estatal à tecnologia e à judicialização, será possível garantir de forma segura e universal destes compostos, mitigando o desafio civilizacional imposto pelas doenças neurodegenerativas.



REFERÊNCIAS

AHMED, H. et al. Metabólitos derivados da microbiota como impulsionadores da comunicação intestino-cérebro. **Micróbios intestinais**, v. 14, n. 2102878, 2022.

AHLUWALIA, M. et al. Metabolismo endocanabinóide alterado compromete a barreira hematoencefálica e exacerba déficits crônicos após lesão cerebral traumática em camundongos. **Exp. Neurol.**, v. 361, n. 114320, 2023.

ALVES, A. D. F. et al. Use of phytocannabinoids in animal models of Parkinson's disease: Systematic review. **Neurotoxicology**, v. 105, p. 34-44, 2024.

ANDERSON, L. L. et al. Farmacocinética dos ácidos fitocanabinóides e efeito anticonvulsivante do ácido canabidiólico em um modelo murino da síndrome de Dravet. **Journal of Natural Products**, v. 82, n. 11, p. 3047–3055, 2019.

ANIL, S. M.; PEERI, H.; KOLTAI, H. Atividade da Cannabis Medicinal contra a Inflamação: Compostos Ativos e Modos de Ação. **Front. Pharmacol.**, v. 13, n. 908198, 2022.

BEN-SHABAT, S. et al. Cannabinoids, the Blood–Brain Barrier, and Neurodegeneration: Mechanisms, Dysregulation, and Therapeutic Perspectives. **Biomolecules**, v. 16, n. 2, p. 225, 2026.

BELTRÁN-VELASCO, A. I.; CLEMENTE-SUÁREZ, V. J. Impact of peripheral inflammation on blood-brain barrier dysfunction and its role in neurodegenerative diseases. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 26, n. 2440, 2025.

BHUNIA, S. et al. Cannabidiol for Neurodegenerative Disorders: A Comprehensive Review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 98971, 2022.

BLEBEA, N.-M. et al. Recent Preclinical Evidence on Phytocannabinoids in Neurodegenerative Disorders. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 6, p. 890, 2025.

CHAGAS, M. H. et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 1088-1098, 2014.

CHEN, L. et al. Assessing cannabidiol as a therapeutic agent for preventing and alleviating Alzheimer's disease neurodegeneration. **Cells**, v. 12, n. 23, p. 2672, 2023.

COLES, M. et al. Chronic treatment with medium-dose cannabidiol reverses object recognition memory deficits in female APPSwe/PS1ΔE9 mice. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 587604, 2020.

CURY, R. de M. et al. A randomized clinical trial of low-dose cannabis extract in Alzheimer's disease. **J. Alzheimer's Dis.**, v. 138, p. 1387-1389, 2025.



DA SILVA, V. K. et al. Novel insights into mitochondrial molecular targets of iron-induced neurodegeneration: Reversal by cannabidiol. **Brain Research Bulletin**, v. 139, p. 1-8, 2018.

DANZIGER, N.; BERNSTEIN, N. Light Matters: Effect of Light Spectra on Cannabinoid Profile and Plant Development of Medical Cannabis. **Industrial Crops and Products**, v. 164, n. 113351, 2021.

DE PAULA FARIA, D. et al. Cannabidiol treatment improves glucose metabolism and memory in streptozotocin-induced alzheimer's disease rat model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1076, 2022.

DUDEK, K. A. et al. O receptor canabinoide astrocítico 1 promove a resiliência ao atenuar as alterações da barreira hematoencefálica induzidas pelo estresse. **Nat. Neurosci.**, v. 28, p. 766–782, 2025.

ESPADAS, I. et al. Beneficial effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 141, p. 104892, 2020.

EVANS, C. S.; HOLZBAUR, E. L. F. Quality control in neurons: mitophagy and other selective autophagy mechanisms. **J. Mol. Biol.**, v. 432, n. 1, p. 240–260, 2020.

FOCK, E.; PARNOVA, R. Mecanismos de proteção da barreira hematoencefálica por ácidos graxos de cadeia curta derivados da microbiota. **Cells**, v. 12, n. 657, 2023.

GIULIANO, C. et al. Neuroprotective and symptomatic effects of cannabidiol in an animal model of Parkinson's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8920, 2021.

GUADALUPI, L. et al. O bloqueio farmacológico da degradação de 2-AG atenua as alterações clínicas, neuroinflamatórias e sinápticas na encefalomielite autoimune experimental. **Neuropharmacology**, v. 252, n. 109940, 2024.

HAO, F.; FENG, Y. Cannabidiol (CBD) enhanced the hippocampal immune response and autophagy of APP/PS1 Alzheimer's mice. **Life Sciences**, v. 264, p. 118624, 2021.

HASBI, A.; GEORGE, S. R. Neuroproteção multicamadas por canabinoides em doenças neurodegenerativas. **Explor. Neuroprot. Ther.**, v. 5, n. 100498, 2025.

HERMUSH, V. et al. Effects of cannabidiol-rich oil on behavioral disturbances in patients with dementia: a placebo-controlled randomized clinical trial. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 951889, 2022.

HUANG, X. et al. Inflamação periférica e ruptura da barreira hematoencefálica: efeitos e mecanismos. **CNS Neurosci. Ther.**, v. 27, p. 36–47, 2021.

JIANG, X. et al. Cannabidiol protects the BBB through PPAR γ . **Biomed. Pharmacother.**, 2021.



JURGA, M. et al. Cannabis-Based Phytocannabinoids: Overview, Mechanism of Action, Therapeutic Application, Production, and Affecting Environmental Factors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 20, p. 11258, 2024.

KANG, S. et al. Cannabidiol induces autophagy to protects neural cells from mitochondrial dysfunction by upregulating SIRT1. **Front. Cell Neurosci.**, v. 15, n. 654340, 2021.

KIM, J. et al. Cannabinoids CBDA and THCA rescue memory deficits and reduce amyloid-beta and tau pathology in an Alzheimer's-like mouse model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6827, 2023.

LACERDA, M. et al. Farmacocinética de fitocanabinoides não psicotrópicos. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 2, 2025.

LANGEN, U. H. et al. Desenvolvimento e biologia celular da barreira hematoencefálica. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.**, v. 35, p. 591–613, 2019.

LAZARJANI, M. P. et al. Processing and Extraction Methods of Medicinal Cannabis: A Narrative Review. **Journal of Cannabis Research**, v. 3, n. 32, 2021.

MOU, Y. et al. A microbiota intestinal interage com o cérebro por meio da inflamação crônica sistêmica. **Front. Immunol.**, v. 13, n. 796288, 2022.

NTSAPI, C. et al. Exploring cannabinoid modulation on autophagy mechanisms in Alzheimer's disease: a review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1748368, jan. 2026.

NUNEZ-LUMBRERAS et al. Cannabinoid receptors and BBB permeability. **Neurochem. Int.**, 2020.

PAES-COLLI, Y. et al. Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 16, p. 917164, 2022.

PALOMARES, B. et al. THCA is a potent PPAR γ agonist. **Br. J. Pharmacol.**, 2020.

PFAU, S. J. et al. Características da heterogeneidade da barreira hematoencefálica entre regiões cerebrais reveladas pela análise de células vasculares e perivasculares. **Nat. Neurosci.**, v. 27, p. 1892–1903, 2024.

PIMENTEL, E. G.; LEME, R. S. Canabinoides e Neuroproteção em Idosos. **Arace**, 2026.

RAKOTOARIVELO, V. et al. The impact of the cannabinoid receptor CB2 in inflammatory diseases: an update. **Molecules**, v. 29, n. 14, p. 3381, 2024.

RUVER-MARTINS, A. C. et al. Cannabinoid extract in microdoses ameliorates mnemonic and nonmnemonic Alzheimer's disease symptoms: a case report. **J. Med. Case Rep.**, v. 16, n. 1, p. 277, 2022.



SAINZ MARTINEZ, A. et al. Extraction Techniques for Bioactive Compounds of Cannabis. **Natural Product Reports**, v. 40, p. 676–717, 2023.

SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ, N. et al. A combination of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol modulates glutamate dynamics in the hippocampus. **Neurotherapeutics**, v. 21, n. 5, p. e00439, 2024.

SCUDERI, C. et al. Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR γ involvement. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 7, p. 1007-1013, 2014.

SINGH, S. K. et al. Therapeutic potential of acidic cannabinoids: an update. **Journal of Cannabis Research**, jan. 2026.

SKRZYPCZAK-WIERCIOCH, A.; SAŁAT, K. Modelo de neuroinflamação induzida por lipopolissacarídeo: mecanismos de ação, aplicação em pesquisa e direções futuras. **Molecules**, v. 27, n. 5481, 2022.

SMITH, S. et al. Fitocannabinoides — Avaliação de seu papel terapêutico na neuroinflamação. **Explor. Neuroprot. Ther.**, v. 4, p. 325–348, 2024.

SOMOGYI, P. et al. Synaptic targets and cellular sources of nerve terminals expressing the cannabinoid CB1 receptor. **European Journal of Neuroscience**, v. 61, p. e16652, 2025.

SUZUKI, S. et al. O ácido canabigerólico (CBGA) inibe o canal iônico TRPM7 através de seu domínio quinase. **Function**, v. 5, n. 1, p. zqad069, 2024.

VELAYUDHAN, L. et al. Cannabidiol for behavioral symptoms in Alzheimer's disease (CANBiS-AD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **International Psychogeriatrics**, v. 36, n. 8, p. 1270-1272, 2024.

VITALE, R. M. et al. Identificação dos ácidos canabidiólico e canabigerólico como inibidores de MTDL AChE, BuChE e BACE-1 contra a doença de Alzheimer. **Phytotherapy Research**, v. 39, n. 1, p. 233–245, 2025.

VRECHI, T. A. M. et al. Cannabidiol induces autophagy via ERK1/2 activation in neural cells. **Sci. Rep.**, v. 11, n. 5434, 2021.

WANG, Z. et al. Cannabidiol induces autophagy and improves neuronal health associated with SIRT1 mediated longevity. **GeroScience**, v. 44, n. 3, p. 1505–1524, 2022.

WU, S.; RAJIAH, T.; ALI, A. B. Therapeutic Potential for Cannabidiol on Alzheimer's Disease-Related Neuroinflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 24, p. 11963, 2025.

ZHANG, Q. et al. Δ 9-Tetrahydrocannabinol Induz Disrupção da Barreira Hematoencefálica: Envolvendo a Ativação do CB1R e Estresse Oxidativo. **Neuropharmacology**, v. 270, n. 110366, 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



ZHENG, X. et al. Proteínas de junção estreita relacionadas à barreira hematoencefálica e suas vias de sinalização regulatórias no acidente vascular cerebral isquêmico. **Biomed. Pharmacother.**, v. 165, n. 115272, 2023.