

NATASHA MARQUES DOS SANTOS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos,
SP, Brasil.*

MARIZIA DO AMARAL TOMA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos,
SP, Brasil.*

Recebido em junho de 2025.

Aprovado em julho de 2025.

EFEITOS TERAPÊUTICOS DOS CANABINÓIDES NA ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

Objetivo: Avaliar as respostas terapêuticas entre os diferentes endocanabinóides no tratamento de ECT. **Métodos:** Realizou-se revisão narrativa com buscas nas bases PubMed, LILACS e Google Acadêmico, utilizando descritores MeSH e DeCS relacionados a traumatismo cranioencefálico (TCE), ETC e canabinóides. **Incluíram-se** estudos experimentais com modelos animais, humanos ou culturas celulares. **Resultados:** Dos 147 artigos identificados, 31 foram elegíveis. As substâncias analisadas incluíram agonistas CB1/CB2, antagonistas de NMDA e inibidores das enzimas FAAH e MAGL. Os estudos relataram reduções significativas da neuroinflamação, edema, morte neuronal e sintomas comportamentais associados à ETC. **Conclusão:** Os canabinóides, especialmente os agonistas CB1/CB2, demonstraram potencial terapêutico. No entanto, são necessários ensaios clínicos controlados, especialmente em TCE leve e moderado, para confirmar eficácia e segurança.

Palavras-Chave: traumatismo cranioencefálico; encefalopatia traumática crônica; canabinóides; CBD.

THERAPEUTIC EFFECTS OF CANNABINOIDS ON CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Objective: To evaluate the therapeutic responses of different endocannabinoids in the treatment of Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE). **Methods:** A narrative review was conducted through searches in the PubMed, LILACS, and Google Scholar databases, using MeSH and DeCS descriptors related to traumatic brain injury (TBI), CTE, and cannabinoids. **Experimental studies** involving animal models, humans, or cell cultures were included. **Results:** Of the 147 articles initially identified, 31 met the eligibility criteria. The substances analyzed included CB1/CB2 receptor agonists, NMDA receptor antagonists, and selective inhibitors of the FAAH and MAGL enzymes. The studies reported significant reductions in neuroinflammation, cerebral edema, neuronal death, and behavioral symptoms associated with CTE. **Conclusion:** Cannabinoids, particularly CB1/CB2 agonists, demonstrated therapeutic potential. However, controlled clinical trials—especially in cases of mild to moderate TBI—are needed to confirm their efficacy and safety.

Keywords: traumatic brain injury; chronic traumatic encephalopathy; cannabinoids; CBD.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição-Não Comercial (CC BY-NC). Essa licença permite que reusuários distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do material em qualquer meio ou formato, exclusivamente para fins não comerciais, e desde que seja atribuída a devida autoria ao criador original.

INTRODUÇÃO

A Encefalopatia Traumática Crônica (ETC) é uma condição neurodegenerativa associada a traumatismos cranioencefálicos repetitivos, comumente observada em atletas de esportes de contato, como boxe, futebol americano e hóquei (AYCHMAN *et al.*, 2023). Em seus estágios iniciais, manifesta-se por alterações cognitivas leves, como dificuldades de memória e desorientação. Com a progressão, surgem sintomas psiquiátricos graves, incluindo depressão, agressividade, demência e risco de suicídio (GAETZ *et al.*, 2017).

Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da ETC, não há, até o momento, um tratamento farmacológico eficaz. Nesse contexto, os canabinóides têm ganhado relevância, sobretudo pelos seus efeitos anti-inflamatórios, neuroprotetores e neuromoduladores do humor. Os principais fitocomponentes da *Cannabis sativa* são o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), sendo o CBD isento de efeitos psicotóxicos. Ambos interagem com receptores do sistema endocanabinoide, sobretudo os receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), mas também modulam outros alvos moleculares, como o receptor vaniloide transitório tipo 1 (TRPV1), o receptor acoplado à proteína G 55 (GPR55) e enzimas reguladoras da sinalização endocanabinoide, como a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL).

A escassez de estudos clínicos revela o quanto ainda sabemos pouco sobre os reais efeitos terapêuticos dos canabinóides na ETC. Frente a este problema, esta revisão busca investigar os diferentes tipos de canabinóides e suas respectivas respostas terapêuticas na ETC.

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura com abordagem narrativa, elaborada com base em critérios sistemáticos de busca, seleção e análise crítica dos estudos. O objetivo foi reunir evidências experimentais e clínicas sobre os efeitos terapêuticos dos canabinóides na Encefalopatia Traumática Crônica (ETC) e em modelos relacionados de lesão cerebral.

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS e Google Acadêmico, sem restrição de período de publicação, até março de 2024. Utilizaram-se os descritores controlados dos vocabulários MeSH e DeCS: “traumatismo cranioencefálico”, “encefalopatia traumática crônica”, “cannabinóides”, “CBD” e “THC”. Os termos foram combinados com os operadores booleanos AND e OR, a fim de maximizar a abrangência e relevância dos resultados.

Critérios de inclusão e exclusão: Foram incluídos artigos originais (ensaios clínicos, estudos experimentais com modelos animais ou culturas celulares), publicados em português ou inglês, que investigaram os efeitos terapêuticos de canabinóides naturais ou sintéticos em contextos de traumatismo cranioencefálico (TCE) ou encefalopatia traumática crônica (ETC). Foram excluídos artigos de revisão, relatos de caso, editoriais, estudos voltados a outras condições neurológicas ou que não apresentassem desfechos terapêuticos objetivos.

Seleção dos estudos: A triagem foi realizada em três etapas sequenciais: (1) leitura dos títulos, (2) análise dos resumos e (3) leitura na íntegra dos textos potencialmente elegíveis. Todo o processo foi conduzido por dois revisores de forma independente, sendo as divergências resolvidas



por consenso. Essa estratégia visou garantir maior rigor, transparência e confiabilidade na seleção final dos artigos.

Limitações metodológicas: Por não ter incluído avaliação formal da qualidade metodológica dos estudos nem análise de risco de viés, os resultados devem ser interpretados com cautela. Ainda que a abordagem integrativa permita a comparação de evidências clínicas e pré-clínicas, trata-se de uma síntese narrativa sem os rigores de uma revisão sistemática.

RESULTADOS

Dos 147 artigos inicialmente identificados, apenas 31 atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos e foram analisados integralmente. Destes, foram selecionados aqueles que abordavam o tratamento da Encefalopatia Traumática Crônica (ETC) com agonistas dos receptores CB1 e CB2, antagonistas do receptor NMDA, inibidores seletivos da enzima monoacilglicerol lipase (MAGL) e inibidores da enzima amida hidrolase de ácido graxo (FAAH).

Dentre os agonistas dos receptores CB1 e CB2, esta revisão incluiu estudos com as seguintes substâncias: canabidiol (CBD), *N*-arachidonoyl-L-serine (AraS), BAY 38-7271, KN38-7271, arachidonoyl 2'-chloroethylamide (ACEA), O-1966, GP1a, JWH133 e SMM189.

Do total de artigos que investigaram os agonistas CB1/CB2, apenas seis foram selecionados para avaliação detalhada. Os dados extraídos desses estudos encontram-se sistematizados na Tabela 1.

O estudo 1 apresentado na Tabela 1 descreve um ensaio clínico de fase II com o agonista duplo dos receptores canabinoides CB1 e CB2, KN38-7271, envolvendo 97 pacientes com traumatismo crânioencefálico grave. Trata-se da primeira investigação em humanos com essa classe de canabinoides. Após o primeiro mês de tratamento, observou-se um aumento significativo na taxa de sobrevivência em comparação ao grupo placebo ($p < 0,05$). Embora essa diferença tenha se mantido até o terceiro mês, perdeu significância estatística ($p > 0,05$). O estudo também relatou tendência à redução de disfunções pupilares, hemiparesia e alterações posturais, bem como melhora nos parâmetros de pressão intracraniana (PIC) e perfusão cerebral (PPC), ainda que essas alterações não tenham atingido significância estatística (FIRSCHING et al., 2012).

No Estudo 2, foi utilizada a substância *N*-Arachidonoyl-L-serina (AraS), um agonista fraco dos receptores CB1, CB2 e TRPV1, que, apesar da baixa afinidade por esses alvos clássicos do sistema endocanabinoide, apresenta efeitos biológicos significativos, especialmente sobre a vasodilatação endotelial e a ativação das vias intracelulares de sinalização ERK e Akt. Em modelo animal submetido a traumatismo cranioencefálico leve a moderado, o tratamento com AraS resultou em redução significativa do edema cerebral e da morte neuronal em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$) (COHEN-YESHURUN et al., 2011).

O Estudo 3 utilizou o agonista potente dos receptores canabinoides CB1 e CB2, BAY 38-7271, em um modelo animal de traumatismo cranioencefálico (TCE) fechado controlado. O tratamento resultou em redução significativa da pressão intracraniana (PIC), menor formação de edema cerebral, diminuição da morte neuronal e atenuação de comportamentos compatíveis com sintomas depressivos, todos com significância estatística ($p < 0,05$) (MAULER et al., 2003).

Os Estudos 4, 5 e 6 utilizaram o canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não psicoativo que modula indiretamente o sistema endocanabinoide, além de atuar sobre receptores como TRPV1, 5-



HT1A e PPAR- γ . No Estudo 4, com modelo de TCE fechado, o CBD reduziu a perda neuronal e promoveu melhora significativa no desempenho motor, na memória e na aprendizagem (FRIEDMAN et al., 2021). O Estudo 5, investigou as repercussões comportamentais de um TCE leve induzido por queda de peso, evidenciou que o tratamento oral com CBD preveniu o desenvolvimento de alodinia, além de reverter comportamentos de ansiedade, agressividade, depressão e isolamento social, restaurando parcialmente os níveis de neurotransmissores corticais (BELARDO et al., 2019). Já o Estudo 6, utilizando um modelo de impacto cortical controlado, demonstrou que o CBD reduziu significativamente o edema cerebral, a expressão de IL-1 β e TNF- α , bem como a morte neuronal ($p < 0,05$) (JIANG et al., 2021).

O Estudo 7 avaliou o agonista seletivo do receptor CB1, ACEA, em modelo animal de traumatismo cranioencefálico. Embora não tenha promovido redução no volume da lesão, o tratamento resultou em melhora estatisticamente significativa na aprendizagem espacial e no reconhecimento de novos objetos em comparação ao grupo controle ($p < 0,01$) (ARAIN et al., 2015).

Os Estudos 8 e 9 investigaram o uso do agonista seletivo do receptor CB2, O-1966, em modelos experimentais de traumatismo cranioencefálico. No Estudo 8, observou-se redução significativa dos níveis de TNF- α , da ativação de micróglia M1 e da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Embora tenha havido melhora discreta na coordenação motora, não foram observadas alterações no volume da lesão (AMENTA et al., 2012). Já o Estudo 9 demonstrou que o tratamento com O-1966 reduziu a pressão intracraniana e o edema cerebral, aumentou a ativação de micróglia M2 e promoveu melhora na pontuação da escala neurológica modificada (ELLIOTT et al., 2011).

O Estudo 10 avaliou o agonista seletivo de CB2, GP1a, em modelo de traumatismo cranioencefálico por impacto cortical controlado. O tratamento promoveu redução significativa da ativação de micróglia M1 ($p < 0,05$), diminuição da pressão intracraniana ($p < 0,05$) e melhora funcional mensurada pela escala neurológica modificada (mNSS), também com significância estatística ($p < 0,05$) (BRAUN et al., 2018).

No Estudo 11, o agonista seletivo do receptor CB2, JWH133, foi avaliado em um modelo murino de traumatismo cranioencefálico. O tratamento resultou em redução significativa da ativação de micróglia M1 ($p < 0,05$), do edema cerebral ($p < 0,05$) e da morte neuronal ($p < 0,05$). Além disso, promoveu melhora estatisticamente significativa no comportamento de medo condicionado ($p < 0,05$), indicando efeitos neuroprotetores e comportamentais relevantes (LI et al., 2022).

Os Estudos 12, 13 e 14 investigaram o uso do agonista seletivo de CB2, SMM-189, em diferentes modelos experimentais de traumatismo cranioencefálico (TCE). No Estudo 12, observou-se redução significativa da ativação de micróglia M1, aumento da polarização M2, redução do edema cerebral e da morte neuronal, além de melhora nos déficits motores e cognitivos ($p < 0,05$) (LIU et al., 2017). O Estudo 13 demonstrou que o SMM-189 atenuou distúrbios de memória, ansiedade, depressão e agressividade após TCE leve, restaurando parcialmente os níveis de neurotransmissores monoaminérgicos ($p < 0,05$) (REINER et al., 2014). Já o Estudo 14 evidenciou que o tratamento inibiu a ativação da via inflamatória NF- κ B e promoveu melhora significativa na recuperação funcional neurológica ($p < 0,01$) (BU et al., 2016).

Tabela 1. Estudos pré-clínicos e clínicos com agonistas dos receptores canabinóides CB1/CB2 na lesão cerebral traumática.

Estudo	Referência	Droga	Modelo experimental	Desfechos neuroinflamatórios	Efeitos adicionais
1	Firsching et al., 2012	KN38-7271	Ensaio clínico fase II em humanos	Tendência à ↓ PIC, PPC e disfunções neurológicas	↑ taxa de sobrevivência no 1º mês
2	Cohen-Yeshurun et al., 2011	AraS	TCE em animais	↓ edema cerebral, ↓ morte neuronal	-
3	Mauler et al., 2003	BAY 38-7271	TCE em animais	↓ PIC, ↓ edema, ↓ morte neuronal	↓ sintomas depressivos
4	Friedman et al., 2021	CBD	TCE em animais	↓ perda neuronal	↑ desempenho motor, memória e aprendizagem
5	Belardo et al., 2019	CBD	TCE em animais	-	↓ alodinia, ansiedade, agressividade, depressão, isolamento social
6	Jiang et al., 2021	CBD	TCE em animais	↓ IL-1β, ↓ TNF-α, ↓ edema, ↓ morte neuronal	-
7	Arain et al., 2015	ACEA	TCE em animais	-	↑ aprendizagem espacial e reconhecimento de objetos
8	Amenta et al., 2012	O-1966	TCE em animais	↓ TNF-α, ↓ micrógliia M1, ↓ permeabilidade da BHE	Melhora discreta da coordenação motora
9	Elliott et al., 2011	O-1966	TCE em animais	↓ PIC, ↓ edema, ↑ micrógliia M2	↑ pontuação na mNSS
10	Braun et al., 2018	GP1a	TCE em animais	↓ micrógliia M1, ↓ PIC	↑ desempenho funcional (mNSS)
11	Li et al., 2022	JWH133	TCE em animais	↓ micrógliia M1, ↓ edema, ↓ morte neuronal	↓ medo condicionado
12	Liu et al., 2017	SMM-189	TCE em animais	↓ micrógliia M1, ↑ M2, ↓ edema, ↓ morte neuronal	↑ função motora e cognitiva
13	Reiner et al., 2014	SMM-189	TCE em animais	-	↓ distúrbios de memória, ansiedade, depressão, agressividade
14	Bu et al., 2016	SMM-189	TCE em animais	↓ ativação da via NF-κB	↑ recuperação funcional neurológica

Legenda: ↓ = redução; ↑ = aumento; TCE = traumatismo crânio-encefálico; PIC = pressão intracraniana; PPC = pressão de perfusão cerebral; mNSS = escala neurológica modificada; NF-κB = fator nuclear kappa B; BHE = barreira hematoencefálica. Elaboração própria, 2025.

A Tabela 2 apresenta os estudos que investigaram os efeitos do HU-211, um canabinóide sintético com ação antagonista sobre o receptor NMDA, em modelos animais, culturas celulares e em humanos com traumatismo cranioencefálico. Os desfechos avaliados foram agrupados em três categorias principais: biomarcadores de neuroinflamação (Ca^{2+} , iNOS, TNF- α), neurodegeneração (edema, morte neuronal) e parâmetros comportamentais (desempenho motor, sintomas psiquiátricos, memória e taxa de sobrevivência). De forma geral, os estudos demonstraram efeitos neuroprotetores relevantes, com reduções significativas de biomarcadores inflamatórios e degenerativos, e melhora em funções neurológicas e comportamentais, especialmente em modelos experimentais.

Os Estudos 15, 16 e 17 avaliaram o efeito do HU-211 em modelos animais de traumatismo cranioencefálico fechado, com doses variando entre 4,4 mg/kg e 25 mg/kg. No Estudo 15, Shohami et al. (1993) relataram melhora significativa no desempenho motor, redução do edema cerebral e da permeabilidade da barreira hematoencefálica, além de aumento na taxa de sobrevivência aguda ($p < 0,05$) (SHOHAMI et al., 1993). O Estudo 16 demonstrou que a administração do HU-211 (10 mg/kg) reduziu significativamente as concentrações intracelulares de cálcio nas regiões lesionadas do córtex e do hipocampo ($p < 0,05$), prevenindo o aumento tardio de Ca^{2+} até 24 horas após o TCE (NADLER et al., 1995). Já o Estudo 17 evidenciou melhora significativa no desempenho motor e na memória espacial, além de redução nos escores da escala neurológica modificada (NSS), principalmente quando o fármaco foi administrado entre 4 e 6 horas após o trauma ($p < 0,05$); entretanto, a formação de edema não diferiu entre os grupos (SHOHAMI et al., 1995).

Os Estudos 18 e 19, conduzidos em ratos hipertensos submetidos à oclusão da artéria cerebral média, demonstraram que o HU-211 promoveu efeitos neuroprotetores relevantes. No Estudo 18, observou-se redução significativa dos níveis de $\text{TNF-}\alpha$, do tamanho da lesão isquêmica e melhora no desempenho em testes de memória espacial ($p < 0,05$) (LEKER et al., 1999). O Estudo 19 confirmou esses achados, mostrando redução ainda mais expressiva do volume da lesão ($p < 0,01$) e melhora significativa na aprendizagem espacial ($p < 0,05$) (TEICHNER et al., 2003).

Nos Estudos 20 e 21, que utilizaram modelos de isquemia cerebral global em diferentes espécies, o HU-211 demonstrou efeitos neuroprotetores relevantes. No Estudo 20, conduzido em esquilos-da-Mongólia, a administração do HU-211 reduziu significativamente a morte neuronal na região CA1 do hipocampo ($p < 0,05$) (BAR-JOSEPH et al., 1994). Já o Estudo 21, realizado em ratos Sprague-Dawley, evidenciou melhora significativa do desempenho motor e redução do volume da lesão quando a droga foi administrada nas primeiras seis horas após a isquemia ($p < 0,05$) (LAVIE et al., 2001).

O Estudo 22, utilizando um modelo de isquemia cerebral focal em ratos, demonstrou que o HU-211 promoveu redução significativa da morte neuronal ($p < 0,05$), acompanhada por menor expressão de iNOS, catepsina B e catepsina L ($p < 0,05$). Também foi observada uma diminuição estatisticamente significativa na infiltração de neutrófilos no tecido isquêmico ($p < 0,05$) (DURMAZ et al., 2008).

No Estudo 23, realizado com culturas de neurônios do prosencéfalo de ratos, o HU-211 demonstrou efeito neuroprotetor significativo contra a toxicidade mediada pelo receptor NMDA. A administração de 50 μM de HU-211 reduziu a morte celular induzida por NMDA de 100% para $18 \pm 6\%$ ($n = 6$) e por glutamato para $27 \pm 12\%$ ($n = 4$). Esses resultados indicam que o HU-211 atenua a neurotoxicidade excitatória por bloquear a entrada de cálcio mediada pelo receptor NMDA, sugerindo uma ação neuroprotetora ($p < 0,05$) em comparação com os controles tratados apenas com NMDA (NADLER et al., 1993).

Nos Estudos 24 e 25, pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) grave foram tratados com HU-211. O Estudo 24, um ensaio clínico de fase III envolvendo 861 pacientes, não demonstrou diferenças estatisticamente significativas nos desfechos neurológicos (como a pontuação na Glasgow Outcome Scale) entre os grupos placebo e intervenção. No entanto, análises secundárias indicaram tendência à redução da pressão intracraniana (PIC) e melhora na perfusão

cerebral, embora sem significância estatística global (MAAS et al., 2006). Já o Estudo 25, um ensaio clínico de fase II com 67 pacientes, evidenciou que o grupo tratado com HU-211 apresentou redução significativa da PIC em até 18% e melhora na perfusão cerebral ($p = 0,03$), além de tendência à redução do edema cerebral em comparação ao grupo placebo (KNOLLER et al., 2002). Esses achados sugerem um efeito potencialmente neuroprotetor em parâmetros fisiopatológicos, ainda que os desfechos funcionais finais exijam maior validação.

Tabela 2. Estudos pré-clínicos e clínicos com HU-211 antagonistas de receptores NMDA em modelos de lesão cerebral.

Estudo	Referência	Droga	Modelo experimental	Desfechos neuroinflamatórios	Efeitos adicionais
15	Shohami et al., 1993	HU-211	TCE em animais	↓ edema cerebral, ↓ permeabilidade da BHE	↑ desempenho motor, ↑ sobrevida aguda
16	Nadler et al., 1995	HU-211	TCE em animais	↓ concentração intracelular de Ca^{2+} no córtex e hipocampo Prevenção do aumento tardio de Ca^{2+} até 24h após o trauma	
17	Shohami et al., 1995	HU-211	TCE em animais		↑ desempenho motor e memória espacial ↓ escore neurológico (NSS)
18	Leker et al., 1999	HU-211	TCE em animais	↓ TNF- α ↓ volume da lesão	↑ memória espacial
19	Teichner et al., 2003	HU-211	TCE em animais	↓ TNF- α ↓ volume da lesão (ainda mais expressivo),	↑ aprendizagem espacial
20	Bar-Joseph et al., 1994	HU-211	TCE em animais	↓ morte neuronal na região CA1 do hipocampo	-
21	Lavie et al., 2001	HU-211	TCE em animais	↓ volume da lesão	↑ desempenho motor
22	Durmaz et al., 2008	HU-211	TCE em animais	↓ iNOS, ↓ catepsinas B e L, ↓ infiltração de neutrófilos ↓ morte neuronal	
23	Nadler et al., 1993	HU-211	Culturas de neurônios	↓ entrada de Ca^{2+} mediada por NMDA ↓ morte celular induzida por NMDA e glutamato	
24	Maas et al., 2006	HU-211	Ensaio clínico fase III em humanos com TCE grave	Tendência à ↓ PIC	Sem melhora funcional significativa na GOS
25	Knoller et al., 2002	HU-211	Ensaio clínico fase II em humanos com TCE grave	↓ PIC Melhora da perfusão cerebral, tendência à ↓ edema cerebral	

Legenda: ↓ = redução; ↑ = aumento; BHE = barreira hematoencefálica; TCE = traumatismo crânio-encefálico; ACM = artéria cerebral média; iNOS = óxido nítrico sintase induzível; NSS = escore neurológico modificado; PIC = pressão intracraniana; GOS = Glasgow Outcome Scale. Taxa. Elaboração própria, 2025.

Os inibidores seletivos da enzima monoacilglicerol lipase (MAGL) foram avaliados nos Estudos 26, 27 e 28, utilizando os compostos JZL184 e MJN110, ambos com ações anti-inflamatórias e neuroprotetoras demonstradas experimentalmente (Tabela 3).

O Estudo 26 utilizou o JZL184, que foi testado em modelo murino de traumatismo crânio-encefálico fechado. Observou-se redução significativa das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α , bem como atenuação da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), com diferença estatística ($p < 0,05$) em comparação ao grupo controle (KATZ et al., 2015). No Estudo 27, realizado em culturas de neurônios e astrócitos submetidas à injúria mecânica in vitro, o tratamento com JZL184 promoveu redução significativa dos níveis de IL-1 β , TNF- α e IL-6, além de menor apoptose neuronal. Todos os efeitos foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$) (XU et al., 2022).

A droga MJN110 foi investigada em modelo murino de TCE fechado no estudo 28. O tratamento resultou em redução dos níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , redução da expressão de iNOS, maior taxa de sobrevivência na fase aguda, e menor resposta de medo condicionado, indicando efeitos neuroprotetores e comportamentais consistentes com significância estatística para todos os parâmetros avaliados ($p < 0,05$) (SELVARAJ et al., 2021).

Tabela 3. Efeitos dos inibidores seletivos da MAGL em modelos experimentais de lesão cerebral traumática.

Estudo	Referência	Droga	Modelo experimental	Desfechos neuroinflamatórios	Efeitos adicionais
26	Katz et al., 2015	JZL184	TCE em animais	↓ IL-1 β , ↓ IL-6, ↓ TNF- α	↓ permeabilidade da BHE
27	Xu et al., 2022	JZL184	Culturas de neurônios e astrócitos lesados	↓ IL-1 β , ↓ IL-6, ↓ TNF- α	↓ apoptose neuronal
28	Selvaraj et al., 2021	MJN110	TCE em animais	↓ IL-1 β , ↓ IL-6, ↓ TNF- α , ↓ iNOS	↑ sobrevida aguda, ↓ medo condicionado

Legenda: ↓ = redução; ↑ = aumento; MAGL = monoacilglicerol lipase; BHE = barreira hematoencefálica; TCE = traumatismo crânio-encefálico; iNOS = óxido nítrico sintase induzível. Elaboração própria, 2025.

Os inibidores seletivos da enzima hidrolase de ácidos graxos tipo amida (FAAH) foram avaliados nos estudos 29 a 31, utilizando as drogas PF-3845, URB597 e PF04457845 (Tabela 4). No Estudo 29, conduzido por Selvaraj et al. (2019), ratos submetidos a lesão cerebral fechada por impacto, foram tratados com URB597, um inibidor seletivo da FAAH. Os autores observaram redução significativa dos níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α no córtex perilesional, além de melhora do desempenho em testes comportamentais relacionados ao medo condicionado, indicando efeito anti-inflamatório e ansiolítico ($p < 0,05$) (SELVARAJ et al., 2019).

O Estudo 30, realizado por Fucich et al. (2020), investigou a ação do mesmo inibidor (URB597) sobre alterações eletrofisiológicas pós-trauma. Os resultados mostraram que o tratamento atenuou significativamente a hiperexcitabilidade sináptica de neurônios piramidais da camada 5 do córtex sensorimotor, quando comparado ao grupo TCE + veículo ($p < 0,05$). Além disso, o algoritmo

de classificação por aprendizado de máquina distinguiu neurônios do grupo tratado como mais semelhantes aos de animais "sham" do que ao grupo controle lesionado (FUCICH et al., 2020).

No Estudo 31, Tchantchou et al. (2014) utilizaram PF04457845, outro inibidor seletivo de FAAH, também em modelo de lesão cerebral por impacto. O tratamento resultou em redução da ativação da micróglia do tipo M1, melhora na taxa de sobrevivência aguda e redução significativa de respostas de medo condicionado nos animais tratados ($p < 0,05$), reforçando o potencial neuroprotetor e anti-inflamatório do bloqueio da FAAH (TCHANTCHOU et al. 2014)

Tabela 4. Efeitos dos inibidores da FAAH em modelos animais de lesão cerebral traumática.

Estudo	Referência	Droga	Modelo experimental	Desfechos neuroinflamatórios	Efeitos adicionais
29	Selvaraj et al., 2019	PF3845	TCE em animais	↓ IL-1 β , ↓ IL-6, ↓ TNF- α	↓ medo condicionado (comportamento), ↑ sobrevida
30	Fucich et al., 2020	URB597	TCE em animais	↓ IL-1 β , ↓ IL-6, ↓ TNF- α ↓ edema cerebral, ↓ permeabilidade da BHE	
31	Tchantchou et al., 2014	PFO4457845	TCE em animais	↓ ativação de micróglia M1, ↓ IL-1 β , ↓ TNF- α	↓ medo condicionado, ↑ sobrevida

Legenda: ↓ Redução; ↑ Melhora; M1: micróglia tipo 1 (pró-inflamatória); BHE: Barreira hematoencefálica; FAAH: Fatty Acid Amide Hydrolase. Elaboração própria, 2025.

DISCUSSÃO

A Encefalopatia Traumática Crônica (ETC) é uma condição neurodegenerativa progressiva, com origem em traumas cranianos repetitivos e manifestações neurológicas e psiquiátricas significativas, como comprometimentos cognitivos, motores e emocionais (Malik et al., 2023). Nesta revisão, foram avaliadas quatro classes de compostos canabinóides com potencial terapêutico na ETC: agonistas dos receptores CB1 e CB2, antagonistas do receptor NMDA, e inibidores das enzimas FAAH e MAGL. De forma geral, os estudos pré-clínicos demonstraram efeitos neuroprotetores, enquanto os dados clínicos ainda são escassos e pouco conclusivos.

Neuroinflamação e Degeração Neural

A neuroinflamação é um evento central na patogênese da ETC, associada à liberação de citocinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α), ativação de micróglias M1 e disfunção da barreira hematoencefálica (BHE). Os antagonistas de NMDA (HU-211), por bloquearem a entrada de cálcio nos neurônios, mostraram redução de morte neuronal, edema e pressão intracraniana (estudos 15, 16, 17, 24 e 25), com possível efeito anti-inflamatório indireto.

Os agonistas CB1/CB2 (Estudos 1 a 14) demonstraram redução mais consistente de citocinas inflamatórias e ativação de micróglia M1, com alguns estudos indicando aumento da micróglia 2 - M2 (estudos 9 e 14). O CBD, por exemplo, apresentou efeitos anti-inflamatórios



significativos mesmo sem afinidade direta pelos receptores CB1/CB2, sugerindo mecanismos alternativos (TRPV1, PPAR- γ).

Inibidores das enzimas FAAH e MAGL (estudos 26 a 31) atuaram de forma indireta, elevando os níveis de endocanabinóides endógenos. Tais drogas mostraram redução dos níveis de IL-1 β , TNF- α e da micróglia M1, além de melhora em comportamentos relacionados ao medo condicionado, reforçando sua eficácia imunomodulatória.

De modo geral, as drogas investigadas atuaram sobre vias complementares na resposta inflamatória, reduzindo edema, neurodegeneração e morte celular. Tais achados sustentam a hipótese de que a modulação da via endocanabinoide, direta ou indiretamente, representa uma estratégia terapêutica promissora na fase aguda e subaguda da ETC.

Sintomas Neurológicos e Comportamentais

Os efeitos comportamentais também foram expressivos. A melhora da memória com o uso de agonistas CB1/CB2 foi observada nos estudos 4 e 7 e nos estudos que utilizaram HU-211 (estudos 17 a 19), indicando possível proteção hipocampal. Da mesma forma, o desempenho motor foi favorecido por diversas drogas, incluindo CBD, JWH133, HU-211 e SMM-189 (Estudos 1, 4, 14, 15 e 21).

A redução de comportamentos ansiosos e depressivos foi relatada sobretudo com agonistas de CB1/CB2 (estudos 3, 5 e 11), que parecem influenciar circuitos límbicos. Redução do medo condicionado, por sua vez, foi observada em estudos com inibidores de FAAH e MAGL (28, 29, 31), sugerindo efeitos sobre vias de memória aversiva.

Modelos Celulares e Ensaios Clínicos

Estudos com culturas celulares (23 e 27) corroboram os achados in vivo, mostrando redução de morte neuronal e citocinas inflamatórias. Tais modelos são úteis para investigação e triagem inicial das drogas.

Quanto à aplicação clínica, apenas três estudos com pacientes foram incluídos (1, 24 e 25). Embora tenham indicado redução da pressão intracraniana e tendências à melhora da perfusão cerebral, não houve comprovação estatística robusta de efeitos funcionais. Além disso, todos foram realizados em pacientes com TCE grave, limitando o tratamento para casos leves ou moderados, mais comuns em atletas e militares. Dessa forma, os estudos pré-clínicos mantêm papel central na compreensão dos mecanismos envolvidos e na projeção de intervenções terapêuticas em fases mais precoces da lesão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A discussão dos estudos evidencia que a via endocanabinoide representa um alvo terapêutico promissor para a ETC. Os agonistas CB1/CB2 se destacam pelos efeitos multifacetados, enquanto os inibidores de FAAH e MAGL apresentam perfil favorável de segurança. Já os antagonistas de NMDA agem por mecanismos complementares, reduzindo a citotoxicidade.



Contudo, é imprescindível ampliar os estudos clínicos controlados, com populações heterogêneas e protocolos padronizados, para validar os achados pré-clínicos e estabelecer o papel definitivo dessas substâncias na prevenção e tratamento da ETC.

REFERÊNCIAS

- AMENTA, Peter S. et al. A cannabinoid type 2 receptor agonist attenuates blood-brain barrier damage and neurodegeneration in a murine model of traumatic brain injury. *Journal Of Neuroscience Research*, [S.L.], v. 90, n. 12, p. 2293-2305, 18 ago. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.23114>.
- ARAIN, Marium et al. Cannabinoid agonist rescues learning and memory after a traumatic brain injury. *Annals Of Clinical And Translational Neurology*, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 289-294, 16 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.163>.
- AYCHMAN, Mackenzie M. et al (ed.). Cannabidiol's neuroprotective properties and potential treatment of traumatic brain injuries. *Frontiers In Neurology: Front Neurol*, Vancouver, v. 14, n. 2, p. 1-16, 1 fev. 2023. Semestral. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1087011>.
- BAR-JOSEPH, Avi et al. Neuroprotective activity of HU-211, a novel NMDA antagonist, in global ischemia in gerbils. *Molecular And Chemical Neuropathology*, [S.L.], v. 23, n. 2-3, p. 125-135, out. 1994. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02815406>.
- BELARDO, Carmela et al. Oral Cannabidiol Prevents Allodynia and Neurological Dysfunctions in a Mouse Model of Mild Traumatic Brain Injury. *Frontiers In Pharmacology*, [Bari], v. 10, p. 1-11, 16 abr. 2019. Mensal. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.00352>.
- BRAUN, Molly et al. Selective activation of cannabinoid receptor-2 reduces neuroinflammation after traumatic brain injury via alternative macrophage polarization. *Brain, Behavior, And Immunity*, [S.L.], v. 68, p. 224-237, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2017.10.021>.
- BU, Wei et al (ed.). Mild Traumatic Brain Injury Produces Neuron Loss That Can Be Rescued by Modulating Microglial Activation Using a CB2 Receptor Inverse Agonist. *Frontiers In Neuroscience: Front Neurosci.*, [S.L.], v. 10, p. 1-17, 6 out. 2016. Mensal. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2016.00449>.
- COHEN-YESHURUN, Ayelet et al. N-Arachidonoyl-L-Serine is Neuroprotective after Traumatic Brain Injury by Reducing Apoptosis. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, [S.L.], v. 31, n. 8, p. 1768-1777, 20 abr. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2011.53>.
- DURMAZ, Ramazan et al. The Protective Effect of Dexanabinol (HU-211) on Nitric Oxide and Cysteine Protease-Mediated Neuronal Death in Focal Cerebral Ischemia. *Neurochemical Research*, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 1683-1691, 11 abr. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-008-9605-0>.



- ELLIOTT, Melanie B. et al. Acute Effects of a Selective Cannabinoid-2 Receptor Agonist on Neuroinflammation in a Model of Traumatic Brain Injury. *Journal Of Neurotrauma*, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 973-981, jun. 2011. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2010.1672>.
- FIRSCHING, Raimund et al. Early Survival of Comatose Patients after Severe Traumatic Brain Injury with the Dual Cannabinoid CB1/CB2 Receptor Agonist KN38-7271: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase ii trial. *Journal Of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, [S.L.], v. 73, n. 04, p. 204-216, 13 jun. 2012. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1304815>.
- FRIEDMAN, L.K. et al. Cannabidiol reduces lesion volume and restores vestibulomotor and cognitive function following moderately severe traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, [S.L.], v. 346, p. 113844, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113844>.
- FUCICH, Elizabeth A. et al. Endocannabinoid degradation inhibitors ameliorate neuronal and synaptic alterations following traumatic brain injury. *Journal Of Neurophysiology*, [S.L.], v. 123, n. 2, p. 707-717, 1 fev. 2020. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00570.2019>.
- GAETZ, Michael et al. The multi-factorial origins of Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) symptomology in post-career athletes: the athlete post-career adjustment (ap-ca) model. *Medical Hypotheses*, [S.L.], v. 102, p. 130-143, 1 maio 2017. Semestral. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2017.03.023>.
- JIANG, Hongyan et al. Effects of cannabinoid (CBD) on blood brain barrier permeability after brain injury in rats. *Brain Research*, [S.L.], v. 1768, p. 147586, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147586>.
- KATZ, Paige S. et al. Endocannabinoid Degradation Inhibition Improves Neurobehavioral Function, Blood-Brain Barrier Integrity, and Neuroinflammation following Mild Traumatic Brain Injury. *Journal Of Neurotrauma*, [S.L.], v. 32, n. 5, p. 297-306, mar. 2015. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2014.3508>.
- KNOLLER, Nachshon et al. Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomized, placebo-controlled, phase ii clinical trial*. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 548-554, mar. 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200203000-00009>.
- LAVIE, Gil et al. Long term cerebroprotective effects of dexanabinol in a model of focal cerebral ischemia. *Brain Research*, [S.L.], v. 901, n. 1-2, p. 195-201, maio 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02356-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02356-3).
- LEKER, Ronen R et al. Dexanabinol; a novel neuroprotective drug in experimental focal cerebral ischemia. *Journal Of The Neurological Sciences*, [S.L.], v. 162, n. 2, p. 114-119, jan. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(98\)00301-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00301-3).
- LI, Lin et al. Selective activation of cannabinoid receptor-2 reduces white matter injury via PERK signaling in a rat model of traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, [S.L.], v. 347, p. 113899, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113899>.



LIU, Yu et al (ed.). Abnormalities in Dynamic Brain Activity Caused by Mild Traumatic Brain Injury Are Partially Rescued by the Cannabinoid Type-2 Receptor Inverse Agonist SMM-189. *Eneuro*, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 1-15, jul. 2017. Mensal. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/eneuro.0387-16.2017>.

MAAS, Andrew Ir et al. Efficacy and safety of dexamabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase iii randomised, placebo-controlled, clinical trial. *The Lancet Neurology*, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 38-45, jan. 2006. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70253-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70253-2).

MALIK, Shazia et al. Inflammatory cytokines associated with mild traumatic brain injury and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers In Neurology*, [S.L.], v. 14, n. 12, p. 1-16, 12 maio 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1123407>.

MAULER, Frank et al. Neuroprotective and brain edema-reducing efficacy of the novel cannabinoid receptor agonist BAY 38-7271. *Brain Research*, [S.L.], v. 989, n. 1, p. 99-111, out. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)03376-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993(03)03376-6).

NADLER, Varda et al. ⁴⁵Ca accumulation in rat brain after closed head injury; attenuation by the novel neuroprotective agent HU-211. *Brain Research*, [S.L.], v. 685, n. 1-2, p. 1-11, jul. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00367-y](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(95)00367-y).

NADLER, Varda et al. The non-psychotropic cannabinoid (+)-(3S,4S)-7-hydroxy- Δ 6-tetrahydrocannabinol 1,1-dimethylheptyl (HU-211) attenuates receptor-mediated neurotoxicity in primary cultures of rat forebrain. *Neuroscience Letters*, [S.L.], v. 162, n. 1-2, p. 43-45, nov. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90555-y](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(93)90555-y).

REINER, Anton et al. Motor, Visual and Emotional Deficits in Mice after Closed-Head Mild Traumatic Brain Injury Are Alleviated by the Novel CB2 Inverse Agonist SMM-189. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 758-787, 31 dez. 2014. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms16010758>.

SELVARAJ, Prabhuanand et al. The Novel Monoacylglycerol Lipase Inhibitor MJN110 Suppresses Neuroinflammation, Normalizes Synaptic Composition and Improves Behavioral Performance in the Repetitive Traumatic Brain Injury Mouse Model. *Cells*, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 3454, 8 dez. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells10123454>.

SELVARAJ, Prabhuanand et al. Therapeutic Effect of a Novel Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor PF04457845 in the Repetitive Closed Head Injury Mouse Model. *Journal Of Neurotrauma*, [S.L.], v. 36, n. 10, p. 1655-1669, 15 maio 2019. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2018.6226>.

SHOHAMI, Esther et al. A Nonpsychotropic Cannabinoid, HU-211, Has Cerebroprotective Effects After Closed Head Injury in the Rat. *Journal Of Neurotrauma*, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 109-119, jan. 1993. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.1993.10.109>.

SHOHAMI, Esther et al. Long-term effect of HU-211, a novel non-competitive NMDA antagonist, on motor and memory functions after closed head injury in the rat. *Brain Research*, [S.L.], v. 674, n. 1, p. 55-62, mar. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01433-i](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(94)01433-i).



TCHANTCHOU, Flaubert et al. The fatty acid amide hydrolase inhibitor PF-3845 promotes neuronal survival, attenuates inflammation and improves functional recovery in mice with traumatic brain injury. *Neuropharmacology*, [S.L.], v. 85, p. 427-439, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.006>.

TEICHNER, et al. Combination of dexamethasone and tempol in focal cerebral ischemia: is there a ceiling effect?. *Experimental Neurology*, [S.L.], v. 182, n. 2, p. 353-360, ago. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00083-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00083-9).

XU, J, Jing; et al. The monoacylglycerol lipase inhibitor, JZL184, has comparable effects to therapeutic hypothermia, attenuating global cerebral injury in a rat model of cardiac arrest. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.L.], v. 156, p. 113847, dez. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113847>.