

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

EDUARDO LUNA DE ATHAYDE MAGALHÃES

**Efeitos Imunomoduladores do Canabidiol nas Células de origem
Linfoide**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

EDUARDO LUNA DE ATHAYDE MAGALHÃES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Fábio de Moura Camara

RIO DE JANEIRO

2025

EDUARDO LUNA DE ATHAYDE MAGALHÃES

Efeitos do Canabidiol nas Células de Origem Linfóide

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Fábio de Moura Camara

Aprovado em:

BARRA DA TIJUCA, 25 de Novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Fábio de Moura Camara (orientador)

Maria Paula Gonçalves Borsodi
Prof. Maria Paula Gonçalves Borsodi (banca interna)

Daniel Nunes Lopes
Prof. Daniel Nunes Lopes (banca externa)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer minha família e amigos que me ajudaram a trilhar o caminho para a conclusão desta etapa da minha jornada como biomédico, A minha mãe Susie e ao meu pai José, que sem o apoio de ambos eu jamais conseguiria chegar aonde eu cheguei, aos meus amigos do NGL (ninguém liga), que me acompanharam por todo esse trajeto, e também agradecer ao apoio da minha amiga Anna, que sempre me deu forças e me apoiou para eu prosseguir nesse sonho.

Quero agradecer também ao meu orientador Fabio Camara, que me abriu as portas para o mundo incrível que é a hematologia e me guiou ao caminho pretendo seguir. A minha banca, Maria Paula e Daniel Lopes, quero agradecer a todas as aulas e conhecimentos que, não só vocês, mas todos os professores com quem tive o prazer inenarrável de ter aulas me deixaram, e garanto que tudo foi essencial para chegar até aqui nesse momento, obrigada Unigranrio, obrigado Moacir da xerox, obrigado a todos, que mesmo que por pouco, contribuíam para a realização deste marco na minha vida.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	4
SUMÁRIO.....	5
FIGURAS E TABELAS.....	6
RESUMO.....	7
1) Introdução.....	8
2) Metodologia.....	11
3) Resultados.....	12
3.1 - Artigo 1: The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT) Kaplan (2008).....	14
3.2 - Artigo 2: Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression (Rieder, 2010).....	16
3.3 - Artigo 3: Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors (Mecha et al., 2013).....	18
3.4 - Artigo 4: Phenolic Compounds Cannabidiol, Curcumin and Quercetin Cause Mitochondrial Dysfunction and Suppress Acute Lymphoblastic Leukemia Cells (Olivas-Aguirre, 2020).....	20
3.5- Artigo 5:Effect of Cannabidiol on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and CD4 + T Cells (Furgiuele, 2023).....	21
4) Discussão.....	25
5) Conclusão.....	29
Referências Bibliográficas:.....	30

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Tabela 1 - Descrição dos artigos selecionados.....	13
Figura 1 : O CBD suprimiu a produção de citocinas em esplenócitos de camundongos B6C3F1 estimulados com PMA/Ionomicina.....	15
Figura 2 : Apoptose induzida por canabinóides em células T.....	17
Figura 3: O CBD reduz a infiltração de leucócitos nos cérebros de animais infectados com TMEV.....	19
Figura 4 : Efeito citotóxico do CBD em células leucêmicas.....	21
Figura 5. Efeito do tratamento com CBD na produção intracelular de citocinas...	23
Figura 6 : Efeito do CBD na expressão de mRNA de citocinas.....	24

Efeitos Imunomoduladores do Canabidiol nas Células de origem Linfóide

Eduardo Luna de Athayde Magalhães

RESUMO

O trabalho investiga os efeitos do canabidiol (CBD) sobre células de origem linfóide, analisando alterações funcionais e os mecanismos moleculares envolvidos na modulação de linfócitos T, B e células NK. A pesquisa utilizou 1.381 artigos inicialmente encontrados em bases científicas, dos quais cinco foram selecionados frente ao tema pretendido, tendo sido examinados em maior profundidade. A partir desses estudos, identificou-se que o CBD exerce ação imunomoduladora seletiva, suprimindo fatores de transcrição, citocinas, proliferação celular e induzindo apoptose em determinadas populações. Também foram observados efeitos protetores e potenciais aplicações terapêuticas em condições autoimunes, inflamatórias e neurodegenerativas. Os achados reforçam o papel do CBD como modulador imunológico específico, destacando sua relevância clínica e a necessidade de pesquisas adicionais para compreensão plena de seus efeitos sistêmicos.

Palavras-chave: Canabidiol; Linfócitos; Imunomodulação; Citocinas; Diferenciação.

ABSTRACT

This study investigates the effects of cannabidiol (CBD) on lymphoid-derived cells, examining functional alterations and the molecular mechanisms involved in the modulation of T cells, B cells, and NK cells. The research began with 1,381 articles identified across scientific databases, from which five were selected for meeting the established eligibility criteria and analyzed in greater depth. Findings indicate that CBD exerts selective immunomodulatory activity by suppressing transcription factors, cytokine production, and cellular proliferation, as well as inducing apoptosis in specific immune populations. Protective effects and potential therapeutic applications were also observed in autoimmune, inflammatory, and neurodegenerative conditions. Overall, the results reinforce CBD's role as a targeted immunomodulator, highlighting its clinical relevance and the need for further research to fully elucidate its systemic effects.

Keywords: Cannabidiol; Lymphocytes; Immunomodulation; Cytokines; Differentiation.

1) Introdução

O uso de compostos derivados da *cannabis* tem atraído interesse crescente da comunidade científica devido às suas potenciais aplicações terapêuticas em diversas áreas da medicina. Os canabinoides, os principais compostos ativos da planta *cannabis* sativa, interagem com o sistema endocanabinoide humano, um complexo de receptores e ligantes que desempenha um papel crucial na regulação de funções fisiológicas, como controle da dor, respostas imunológicas e processos inflamatórios (LOWIN; STRAUB, 2015; TURCOTTE et al., 2016). Recentemente, há evidências de que o sistema endocanabinoide também pode influenciar a hematopoiese, processo responsável pela produção e renovação das células sanguíneas no corpo (TURCOTTE et al., 2016), e pode até mesmo induzir a apoptose em alguns dos elementos figurados do sangue (RIEDER et al., 2010).

A hematopoiese é o processo no qual ocorre a formação dos elementos figurados do sangue, as células e estruturas celulares presentes na fração sólida do sangue, responsáveis por funções essenciais à homeostase (capacidade de um organismo manter um ambiente interno estável e constante). Ocorre principalmente na medula óssea e envolve a diferenciação das células-tronco hematopoiéticas (CTH) em duas diferentes linhagens, as células mieloides, que originam hemácias, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, plaquetas e monócitos e as células linfóides, responsáveis pela produção de linfócitos T, B e NK.

Esse processo é regulado por uma combinação complexa de sinais dos fatores de crescimento - que estimulam a proliferação e diferenciação das células hematopoiéticas -, das citocinas - que modulam a resposta imunológica e a inflamação - e interações de celulares específicas - o que garante a renovação contínua e o equilíbrio do número de células sanguíneas - (SOUZA et al., 2021). A descoberta de que os receptores canabinóides, como CB1 e CB2, são expressos em células hematopoiéticas abre novas perspectivas sobre como os canabinóides regulam a produção e função das células sanguíneas.

O receptor CB1, localizado no SNC, é conhecido por ser o principal mediador dos efeitos psicotrópicos associados ao uso da *Cannabis* sativa. A ativação do CB1 no SNC está

ligada aos efeitos psicoativos, como aqueles causados pelo tetrahydrocannabinol (THC) (Furgiele, 2023), já o receptor CB2, principalmente expresso em células imunes, é frequentemente referido como o "receptor canabinoide periférico". Ele é o alvo principal para a modulação da inflamação e da resposta imune. A ativação do CB2 está associada a efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores (Rieder, 2009).

As células linfoides têm um papel essencial para a resposta imune adaptativa e inata, esse processo ocorre principalmente na medula óssea, sob regulação de fatores de crescimento como IL-7, IL-5, IL-15¹ (ABBAS, et al., 2023).

As citocinas são pequenas proteínas secretadas, produzidas por quase todas as células, que atuam na regulação e modulação da resposta imune. A liberação de citocinas pró-inflamatórias desencadeia a ativação de células imunológicas, promovendo a produção e liberação de novas citocinas em uma cascata de sinalização (KANY et al., 2019, p. 6008).

Estudos pré-clínicos demonstraram que os canabinoides podem exercer efeitos imunomoduladores, afetando diretamente a diferenciação de células imunitárias, tais como linfócitos e monócitos. Além disso, vários estudos indicam que os canabinoides têm o potencial de alterar a produção de citocinas e quimiocinas (citocinas quimiotáticas) pró e anti-inflamatórias, afetando assim a homeostase hematopoiética em condições fisiológicas e patológicas (TURCOTTE et al., 2016).

Se, como argumenta Dinarello (2011), "o controle preciso das citocinas anti-inflamatórias representa a fronteira final na terapia imunomodulatória", então podemos especular que a modulação farmacológica de interleucinas como IL-10 e TGF- β , combinada com a terapia canabinoide descrita por Mecha et al. (2013), poderia abrir caminho para tratamentos revolucionários de doenças autoimunes. Essa premissa ecoa o conceito de "imunoterapia de precisão" defendido por O'Shea & Plenge (2012) no Immunity, que propõe que a modulação seletiva das vias de citocinas poderia substituir as terapias imunossupressoras sistêmicas tradicionais.

O canabidiol (CBD), um dos principais compostos não psicoativos da *cannabis*, surgiu como uma molécula promissora para o tratamento de doenças autoimunes devido aos

¹“IL” se refere a um subgrupo de citocinas chamados Interleucinas.

seus efeitos imunomoduladores e neuroprotetores. Estudos como o de Mecha et al. (2013) demonstram que o CBD pode suprimir respostas inflamatórias patológicas, como na esclerose múltipla, modulando vias específicas. Essa ação seletiva, sem a necessidade de imunossupressão sistêmica com medicamentos tradicionais, abre caminho para tratamentos mais seguros e direcionados. Além disso, estudos recentes confirmaram ainda mais o potencial do CBD em outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus (LOWIN et al., 2020; KAPLAN et al., 2018), destacando que o CBD não é apenas um agente anti-inflamatório, mas também um agente protetor contra danos teciduais mediados pelo sistema imunológico. Portanto, o canabidiol (CBD) surgiu como um candidato revolucionário a medicamento com um mecanismo de ação diferente de outros canabinoides (como o THC), com foco no equilíbrio da função imunológica e sem efeitos psicoativos.

Face ao crescente interesse pelos canabinoides e pelos seus efeitos imunomoduladores na linhagem linfóide, este trabalho pretende rever as principais evidências científicas sobre as interações entre o canabinoide canabidiol (CBD) e o eixo linfóide, destacando as possíveis alterações nas funções de leucócitos induzidos por CBD, mecanismos de ação do CBD sobre linhagem linfóide e explorar o potencial terapêutico do canabidiol em alterações sistêmicas/fisiológicas. Uma compreensão mais profunda desta interação pode abrir novas possibilidades terapêuticas para doenças do sangue e contribuir para o desenvolvimento de abordagens inovadoras para a medicina regenerativa e imunomoduladora.

2) Metodologia

O presente trabalho consiste numa revisão da literatura relacionada aos efeitos do canabidiol, por meio de uma abordagem qualitativa e quantitativa, realizada por meio da leitura e análise crítica de materiais publicados no período de 2005 a 2025. Para garantir uma cobertura abrangente e completa da literatura relevante, foram consultadas diversas bases de dados e plataformas acadêmicas de renome internacional, tais como: SciELO (Science Electronic Library Online), PubMed, Springer Nature, MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute), ScienceDirect, NIH (National Library of Medicine), Cell Death & Disease e Nature.

A busca foi guiada por um conjunto específico de palavras-chave relacionadas ao tema central, incluindo: canabidiol, CBD, leucócitos, linfócito, diferenciação, canabinoides e imunomodulação. Esta revisão seguiu rigorosamente os critérios de inclusão de estudos, dentre eles a linguagem dos artigos, considerando apenas publicações em português, inglês e espanhol e sua data de publicação, dentro do período especificado (2005 a 2025).

Ademais, foram estabelecidos critérios de exclusão para otimizar a pesquisa e garantir a qualidade do trabalho. Estudos publicados fora do período especificado, publicados em idiomas não abrangidos pelos critérios de inclusão e estudos considerados sem fundamentação teórica suficiente foram excluídos.

Por fim, cabe ressaltar que todos os estudos referenciados neste estudo e nos quais esta pesquisa se baseia foram criteriosamente citados conforme os padrões estabelecidos pelo Instituto Brasileiro de Normas Técnicas (ABNT), garantindo-se, assim, o pleno respeito aos direitos de propriedade intelectual e à integridade acadêmica, e a devida prevenção a qualquer forma de plágio.

3) Resultados

Na presente pesquisa, foram identificados estudos relevantes por meio da busca nas bases de dados MDPI, Google Scholar e PubMed, utilizando combinações das palavras-chave: canabidiol, CBD, leucócitos, linfócito, diferenciação, canabinoides e imunomodulação. Ao todo, foram encontrados 1.381 artigos, distribuídos da seguinte forma: 93 artigos na MDPI (resultantes das diferentes combinações aplicadas), 720 resultados no Google Scholar e 568 artigos no PubMed. Após a análise inicial, procedeu-se à remoção de duplicidades e à triagem de títulos e resumos, considerando a pertinência ao tema e os critérios de elegibilidade estabelecidos. Os estudos potencialmente relevantes foram então submetidos à leitura integral, a fim de verificar sua adesão aos objetivos da pesquisa. Ao final desse processo, cinco artigos foram selecionados, que podem ser observados na tabela 1 os quais serão examinados ao longo deste capítulo e servirão como base para a discussão desenvolvida no Capítulo 4.

Tabela 1 - Descrição dos artigos selecionados

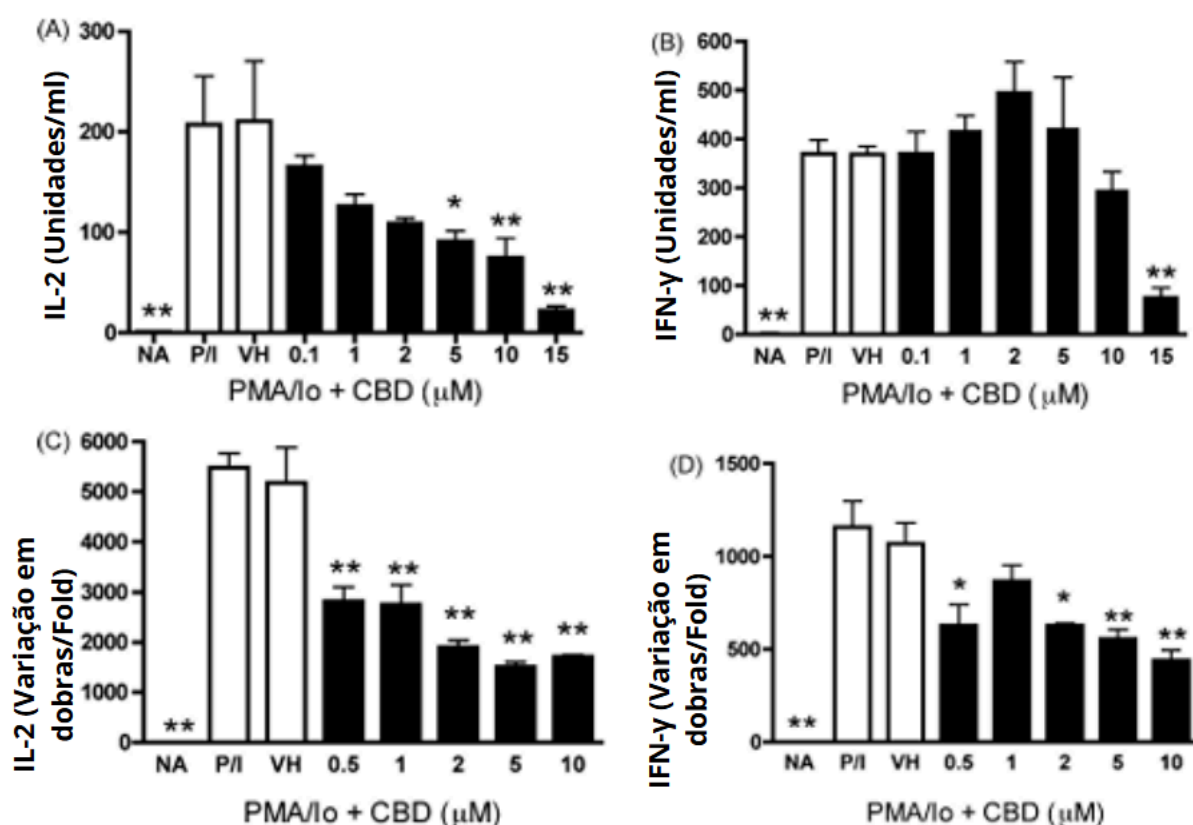
Nº	Ano e Tipo	Título	Autores	Palavras-Chave	Objetivo
1	2008 Artigo	<i>The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT)</i>	KAPLAN, B.L.F.; SPRINGS, A.E.B.; KAMINSKI, N.E.	- Canabinoide - Interleucina-2 - Interferon-gama - NFAT - AP-1	Caracterizar os efeitos do CBD na função imune, especificamente na supressão da produção de citocinas (IL-2 e IFN-γ), proliferação de células T e B, e respostas de formação de células produtoras de anticorpos (AFC). Também determinar se a supressão da função de células T pelo CBD é mediada pelos receptores CB1 ou CB2
2	2010 Revisão	<i>Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression</i>	RIEDER, S.A.A.; CHAUHAN, A.; SINGH, U.; NAGARKATTI, M.; NAGARKATTI, P.	- Canabinoides - Apoptose - Imunossupressão	Focar nos mecanismos apoptóticos da imunossupressão mediados por canabinoides em diferentes populações de células imunes, visando discutir como a ativação do receptor CB2 pode fornecer uma nova modalidade terapêutica contra doenças inflamatórias e autoimunes, bem como malignidades do sistema imunológico
3	2013 Artigo	<i>Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors</i>	MECHA, M.; FELIÚ, A.; INIGO, P.M.; MESTRE, L.; CARRILLO- SALINAS, F.J.; GUAZA, C	- Canabidiol - Esclerose múltipla - Inflamação - VCAM-1 - Quimiocinas - Vírus da encefalomielite murina de Theiler - Infiltrados - Micróglia - Adenosina	Investigar como o CBD modifica os efeitos deletérios da inflamação na doença desmielinizante induzida por vírus de Theiler (TMEV-IDD), um modelo viral de Esclerose Múltipla (MS). O estudo focou nos estágios iniciais e crônicos da inflamação e na participação dos receptores de adenosina A2A nesses efeitos
4	2020 Artigo	<i>Phenolic Compounds Cannabidiol, Curcumin and Quercetin Cause Mitochondrial Dysfunction and Suppress Acute Lymphoblastic Leukemia Cells</i>	OLIVAS- AGUIRRE, M.; TORRES-LÓPEZ, L.; POTTOSIN, I.; DOBROVINSKAY A, O.	- Canabidiol - Curcumina - Quercetina - Mitocôndrias - Citotoxicidade	Testar os efeitos citotóxicos de compostos fenólicos (CBD, curcumina e quercetina) contra a linhagem celular Jurkat (modelo de Leucemia Linfoblástica Aguda de linhagem T - T-ALL). O objetivo específico foi desvendar se a atividade anti-T-ALL está correlacionada com a disfunção mitocondrial, sobrecarga de Ca ²⁺ e geração de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)
5	2023 Artigo	<i>Effect of Cannabidiol on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and CD4+ TCells</i>	FURGIUELE, A.; MARINO, F.; RASINI, E.; LEGNARO, M.; LUINI, A.; ALBIZZATI, M.G.; DI FLORA, A.; PACCHETTI, B.; COSENTINO, M	- Canabidiol - TNF-α - IFN-γ - Diferenciação celular - Proliferação celular	Avaliar os efeitos do CBD na diferenciação de linfócitos TCD4+, na proliferação celular e na produção de citocinas (TNF-α, IFN-γ, IL-17) em PBMCs humanas isoladas. Os resultados indicam que o CBD diminui drasticamente a expressão de mRNA de fatores de transcrição (TFs) envolvidos na diferenciação de células T, mas apresenta um efeito complexo na proliferação de PBMCs

Fonte: Elaborado pelo autor

3.1) Artigo 1: The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT) Kaplan (2008)

O canabidiol (CBD) atua como um potente supressor da ativação linfocitária. O estudo de Kaplan (2008) demonstrou alterações nas funções dos leucócitos ao evidenciar que o composto diminui significativamente a produção de Interleucina-2 (IL-2) e Interferon-gama (IFN- γ) em esplenócitos murinos estimulados como demonstrado na figura 1. Essa redução de citocinas pró-inflamatórias se reflete também na supressão da expressão de seus respectivos mRNAs.

Figura 1 : O CBD suprimiu a produção de citocinas em esplenócitos de camundongos B6C3F1 estimulados com PMA/Ionomicina.



Fonte: Kaplan (2008)

Legenda: (A e B) Esplenócitos (8×10^5 células) foram tratados com CBD (0,1–15 μM) por 30 min, seguido por ativação celular com PMA/Ionomicina por 24 h. Os sobrenadantes foram coletados e a quantidade de IL-2 (A) ou IFN- γ (B) foi determinada por ELISA. Os dados são expressos como a média de unidades/ml $\pm$ E.P. de culturas em triplicata. (C e D) Esplenócitos (5×10^6 células) foram tratados com CBD (0,5–10 μM) por 30 min, seguido por ativação celular com PMA/Ionomicina por 6 h. PCR em tempo real foi realizado para IL-2 e IFN- γ . A mudança de fold (dobro) foi calculada em comparação com NA (células não tratadas). * ou ** denota valores significativamente diferentes do controle veicular (VH) com $p < 0,05$ ou $p < 0,01$. Os resultados são representativos de pelo menos dois experimentos separados. NA: células naïve (não tratadas); VH: veículo (etanol 0,1%).

Em relação ao mecanismo de ação, esses efeitos são atribuídos à inibição direta da atividade dos fatores de transcrição NFAT e AP-1, elementos-chave na resposta de células T, sendo que a inibição de NFAT é destacada como sendo particularmente robusta. Essas vias de sinalização são reguladores essenciais para a expressão de IL-2 e IFN- γ , citocinas indispensáveis à ativação e expansão da resposta imune adaptativa.

O CBD também suprimiu a proliferação celular induzida por distintos estímulos e reduziu a expressão de CD25, a cadeia α do receptor de IL-2, durante a ativação de esplenócitos, reforçando seu caráter supressor da expansão clonal de linfócitos T.

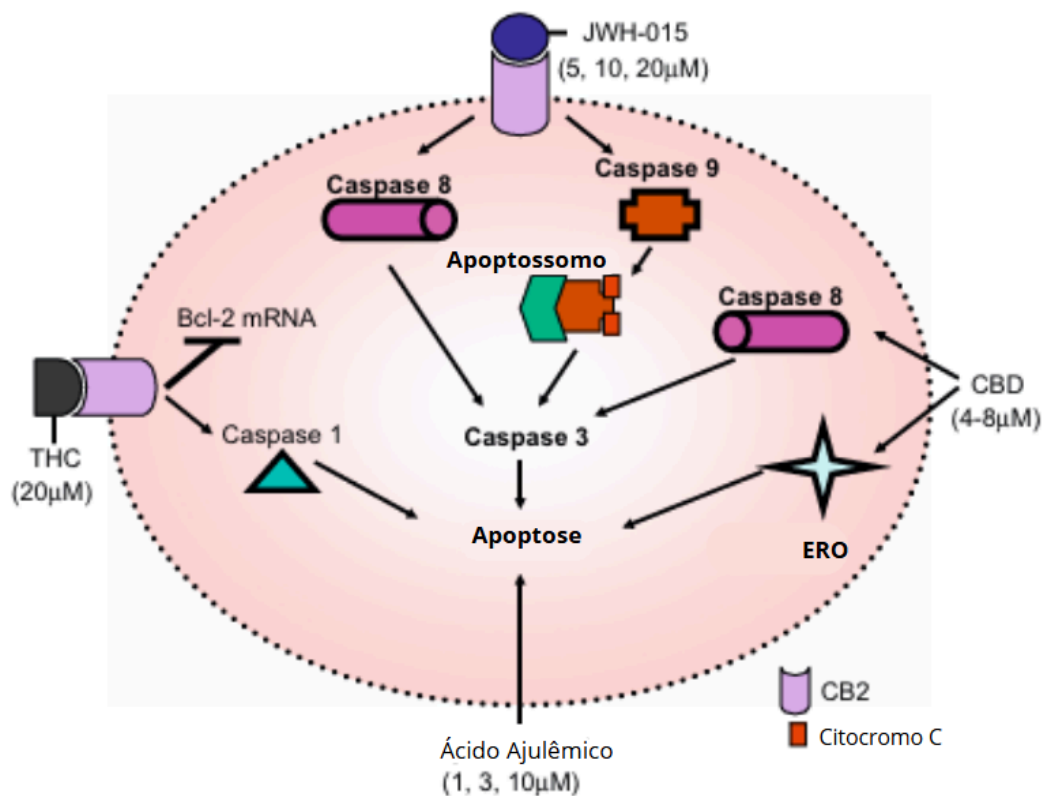
A modulação do CBD se estende às células B. O estudo observou que o CBD suprimiu a resposta AFC de IgM dependente de células T, sugerindo que seu impacto é mais pronunciado em vias linfoides T-dependentes. Essa distinção sugere que o composto atua modulando vias especificamente relacionadas à cooperação entre linfócitos B e T, sem, no entanto, comprometer a ativação direta de B por estímulos policlonais, uma vez que não interferiu na resposta AFC induzida por LPS.

3.2) Artigo 2: Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression (Rieder, 2010)

Neste estudo, Rieder (2010) evidencia que o canabidiol (CBD) causa significativas alterações nas funções de leucócitos ao promover apoptose em células T CD4 e CD8, de forma dependente tanto da dose quanto do tempo de exposição. Este efeito de morte celular se configura como um dos mecanismos de ação do CBD, contribuindo para a imunossupressão.

Em relação ao mecanismo detalhado de indução de morte celular, o CBD atua através de vias intrínsecas e extrínsecas. O processo é mediado pela geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e pela subsequente ativação de caspases 8 e 3 conforme representado na figura 2. Nas células T malignas, especificamente a linhagem Jurkat (modelo de leucemia linfoblástica aguda T), o CBD desencadeia a morte celular por mecanismos que envolvem, além da ação de ROS e caspases, uma disfunção mitocondrial crítica.

Figura 2 : Apoptose induzida por canabinóides em células T.



Fonte: Rieder et al. (2010)

Legenda: Canabinóides naturais e sintéticos induzem apoptose em células T. THC (20 mM) e JWH-015 (5, 10, 20 mM) induzem apoptose em células T por meio da ligação ao receptor CB2. JWH-015 ativa tanto a via intrínseca quanto a via extrínseca, e o THC reduz a expressão de mRNA de Bcl-2 e induz a atividade da caspase 1. Não se sabe se o CBD exerce seus efeitos por vias dependentes de receptor; porém, um estudo mostrou que o CBD pode mediar seu efeito por meio do receptor CB2²

Essa disfunção é mecanicamente ligada à interação do CBD com o canal VDAC1 (canal aniônico dependente de voltagem da membrana mitocondrial externa). Na via apoptótica intrínseca, o CBD interfere no equilíbrio das proteínas da família Bcl-2, favorecendo as moléculas pró-apoptóticas como Bax, o que leva à liberação de citocromo c e à subsequente ativação da cascata de caspases.

Em relação à linhagem linfoide, o estudo também demonstrou a atuação do CBD nas células Natural Killer (NK). As células NK expressam significativamente o receptor canabinoide tipo 2 (CB2), e a ativação desse receptor pelo CBD está diretamente relacionada à diminuição da resposta efetora dessas células, sobretudo no que se refere à sua atividade citotóxica. O CBD atua como um modulador funcional, comprometendo processos essenciais como a degranulação e a liberação de mediadores citotóxicos.

Adicionalmente, o CBD demonstra um efeito bifásico dependente da concentração: ele exerce um efeito protetor contra a morte celular induzida por estresse oxidativo em linhagens B linfoblastóides humanas em concentrações sub-micromolares.

3.3) Artigo 3: Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors (Mecha et al., 2013)

O potencial terapêutico do canabidiol (CBD) tem sido amplamente destacado na literatura, sobretudo em função de suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O estudo de Mecha et al. (2013) valida a aplicação do CBD em modelos de doenças autoimunes, como a esclerose múltipla (EM), onde o composto demonstra a capacidade de fornecer proteção duradoura contra os efeitos deletérios da inflamação.

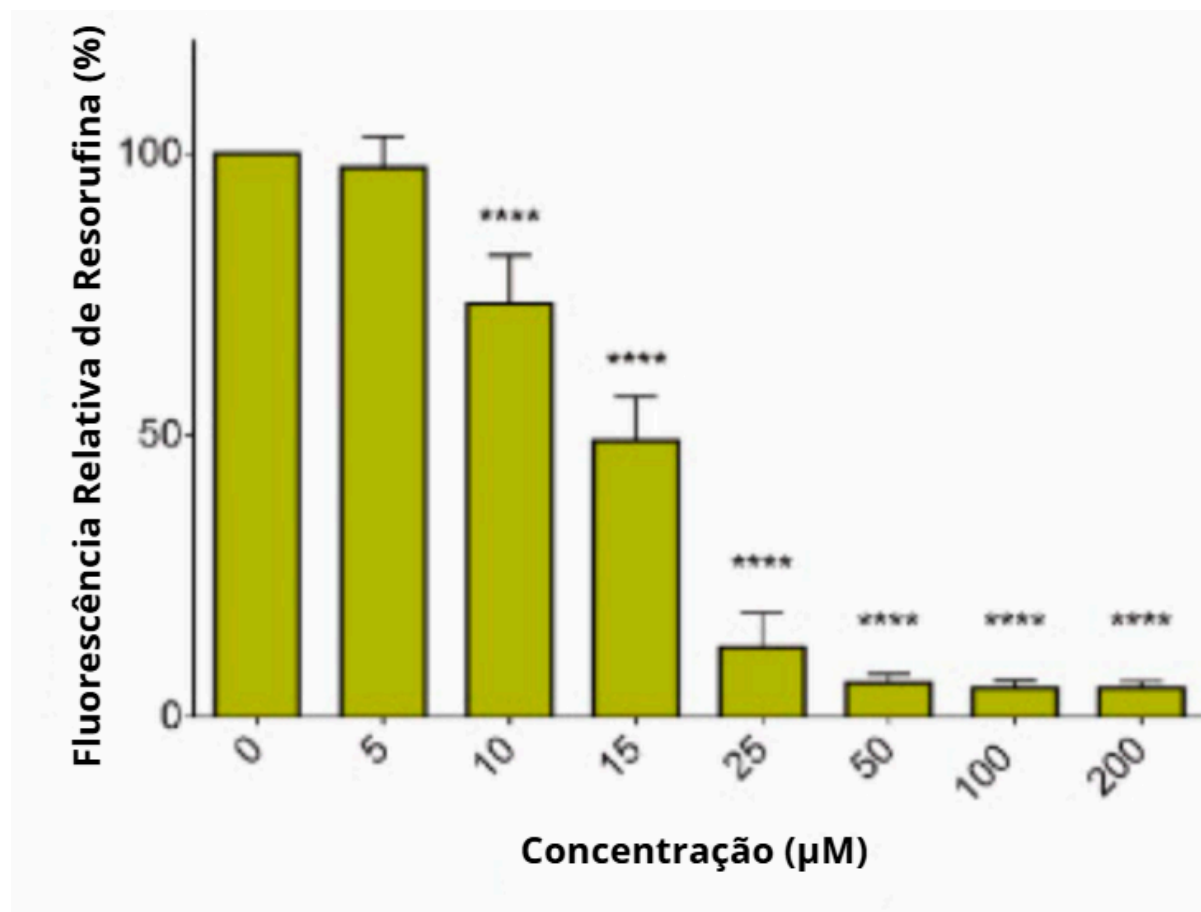
No contexto das alterações sistêmicas/fisiológicas, o CBD é considerado um agente terapêutico promissor. Na prática clínica, o CBD já é utilizado para o manejo de dor e espasticidade na EM em combinação com THC, apresentando também efeitos neuroprotetores que são cruciais para a progressão da doença.

O CBD demonstra capacidade de suprimir citocinas pró-inflamatórias em diferentes populações celulares conforme pode ser visualizado na figura 3. Os efeitos imunomoduladores do CBD, como a supressão de citocinas pró-inflamatórias e a inibição da proliferação de células imunes ativadas, reforçam sua aplicabilidade em condições marcadas por hiperativação e expansão desregulada da resposta imune.

3.4) Artigo 4: Phenolic Compounds Cannabidiol, Curcumin and Quercetin Cause Mitochondrial Dysfunction and Suppress Acute Lymphoblastic Leukemia Cells (Olivas-Aguirre, 2020)

Os achados apresentados por Olivas-Aguirre et al. (2020) revelam que os compostos fenólicos com maior potencial antileucêmico — especialmente canabidiol (CBD) e curcumina — atuam primordialmente através da indução de sobrecarga de cálcio mitocondrial, culminando em morte celular, como observado na figura 4. Segundo os autores, essa sobrecarga desencadeia a abertura sustentada do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP), a perda do potencial de membrana e a liberação de fatores pró-apoptóticos (Olivas-Aguirre et al., 2020), compondo um mecanismo central para a citotoxicidade observada.

Figura 4 : Efeito citotóxico do CBD em células leucêmicas.



Fonte: Olivas-Aguirre, 2020

Efeito citotóxico de fenóis em células leucêmicas. O efeito citotóxico dos compostos fenólicos foi avaliado por meio de um ensaio metabólico baseado em resazurina. Células T-ALL (Jurkat) foram incubadas na presença ou ausência de canabidiol (CBD) por 24 h. A fluorescência da resorufina foi medida e normalizada em relação às células não tratadas. Os dados representam média $\pm$ DP ($n = 9$ de três experimentos independentes; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,00001$; ANOVA de uma via). O ajuste não linear da curva dose-resposta resultou nos seguintes valores de IC_{50} (em μM): 12,1 para CBD.

Além disso, CBD e curcumina mostraram interagir diretamente com a proteína mitocondrial VDAC1, favorecendo seu estado fechado (Olivas-Aguirre et al., 2020). Conforme discutido por Olivas-Aguirre et al. (2020), essa modulação de VDAC1 intensifica a entrada de Ca^{2+} na mitocôndria, ao mesmo tempo em que restringe a passagem de ATP,

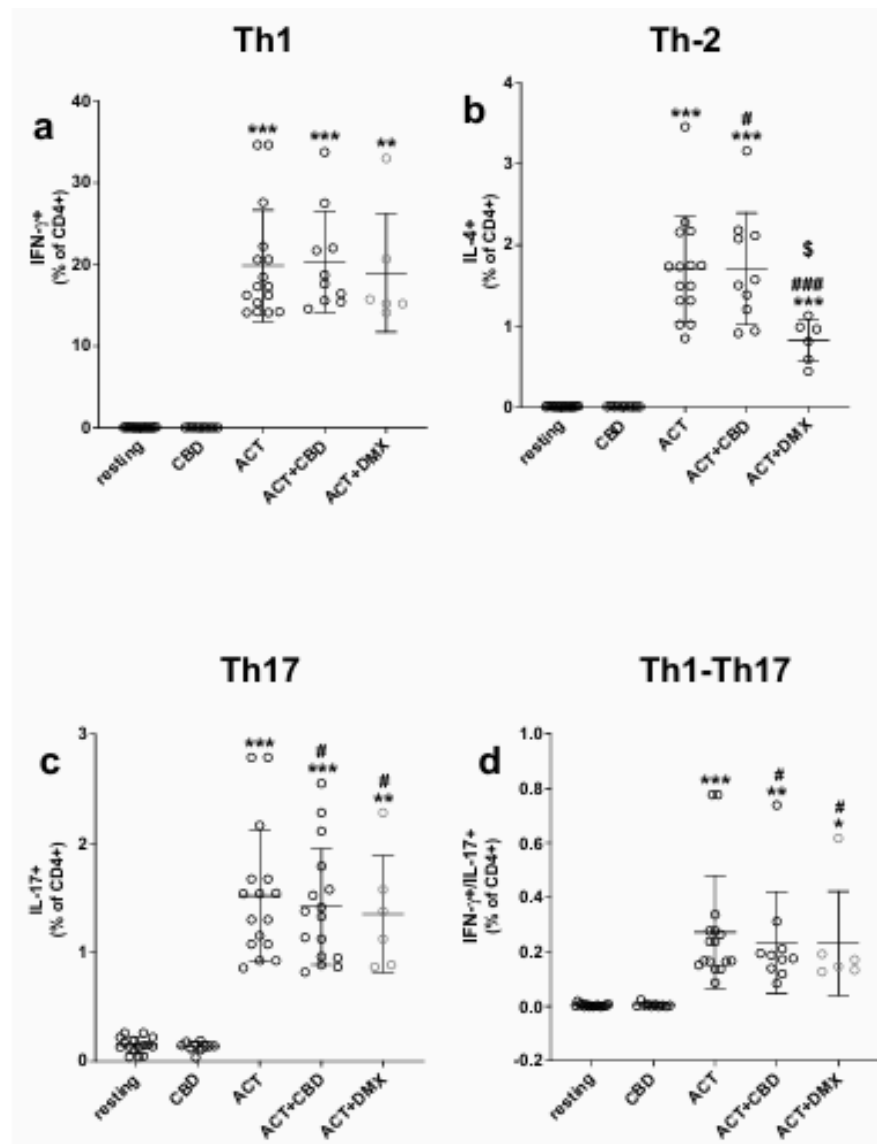
contribuindo para o colapso bioenergético das células leucêmicas. Evidências *in silico* reforçaram a afinidade desses fenóis por resíduos específicos da VDAC1, particularmente His184 e Thr9, sugerindo um mecanismo comum de interação estrutural.

Olivas-Aguirre et al. (2020) discutem ainda que tanto a curcumina quanto a quercetina são inibidores eficazes de transportadores ABC (Olivas-Aguirre et al., 2020), o que pode favorecer a retenção intracelular de fármacos antitumorais e potencializar tratamentos combinados. No entanto, questões como baixa biodisponibilidade, efeitos imunossupressores (no caso da curcumina) e restrições legais (para o CBD) representam limitações importantes (Olivas-Aguirre et al., 2020).

3.5) Artigo 5: Effect of Cannabidiol on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and CD4 + T Cells (Furgieue, 2023)

A discussão apresentada por Furgieue et al. (2023) demonstra que o canabidiol (CBD) exerce importante modulação sobre o sistema imune, afetando diretamente a diferenciação de linfócitos CD4+ T e a expressão de citocinas. Os autores mostram que o CBD reduz significativamente populações Th1–Th17 e Th2, além de diminuir a expressão de fatores de transcrição essenciais para a polarização dessas células, como TBX21, STAT1/4, RORC, STAT3, STAT6, GATA3, FOXP3 e NR4A2 (FURGIUELE et al., 2023), como apresentado na figura 5. Esses efeitos ocorreram apenas durante ativação celular, indicando ação seletiva do composto.

Figura 5. Efeito do tratamento com CBD na produção intracelular de citocinas.

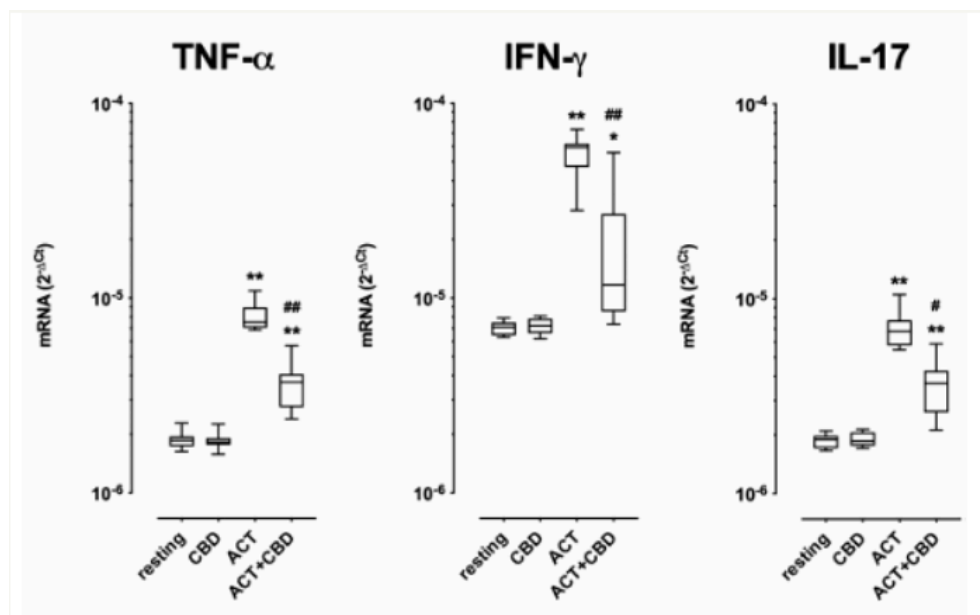


Fonte: Furgiuele, 2023

PBMCs foram estimuladas com 10 ng/mL de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) e 1 µg/mL de ionomicina (IONO) na presença de 10 µg/mL do inibidor de secreção proteica brefeldina A e mantidas em cultura por 5 h, conforme descrito na seção de métodos. CBD (1 µM) e DMX (1 µM) foram adicionados simultaneamente aos estímulos. Células CD4⁺ produtoras de citocinas foram avaliadas por citometria de fluxo, e a estratégia de gating é mostrada na Figura S1. O painel (a) mostra o efeito do CBD na citocina Th1, o painel (b) na Th2, o painel (c) na Th17, enquanto o painel (d) mostra o efeito do CBD na razão Th1–Th17. Os dados são expressos como a média (barras horizontais no gráfico) de um único experimento (um círculo para cada experimento; 6–16 experimentos independentes) ± DP (barras verticais). A análise estatística para cada grupo foi realizada por meio de ANOVA de uma via com pós-teste de Dunn. * = $p < 0,001$, ** = $p < 0,0001$, *** = $p < 0,00001$ vs. condições de repouso respectivas; # = $p < 0,05$, ### = $p < 0,0005$ para CBD ou DMX vs. ativado sozinho; \$ = $p < 0,05$ vs. ACT + CBD.

Apesar dessa modulação imunológica ampla, o CBD não afetou a função supressora das células Treg, preservando mecanismos de tolerância imunológica, ao mesmo tempo, em que aumentou a proliferação global das PBMCs (células mononucleares do sangue periférico). Os autores também ressaltam que o CBD inibiu a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , TNF- α , IL-17) no nível de mRNA embora nem sempre no nível proteico, como demonstrado na figura 6. Mecanismos relacionados ao ácido araquidônico, PPAR- γ , espécies reativas de oxigênio e ciclo-oxigenase podem explicar parte dessas ações.

Figura 6 : Efeito do CBD na expressão de mRNA de citocinas.



Fonte: Furgiuele, 2023

legenda: O Efeito do CBD na expressão de mRNA de TNF- α (esquerda), IFN- γ (meio) e IL-17 (direita) em PBMcs cultivadas em condições de repouso e ativadas por 48 h, conforme descrito na seção de métodos. O CBD foi adicionado juntamente com a ativação celular. Os dados são apresentados como mediana $\pm$ percentil 25–75. A análise de cada grupo foi realizada por meio do teste T de Student pareado: = $p < 0,001$, ** = $p < 0,0001$ vs. condições de repouso; = $p < 0,001$, ## = $p < 0,0001$ vs. controle ativado.

Furgiuele et al. (2023) contextualizam esses achados no âmbito das doenças neuro inflamatórias, nas quais linfócitos Th1 e Th17 desempenham papel central. Assim, a capacidade do CBD de modular essas vias sugere potencial terapêutico relevante. Contudo, o efeito do CBD é fortemente dependente da concentração, podendo ser pró-inflamatório em doses baixas e inibitório em doses altas, reforçando a complexidade de sua ação imunológica.

4) Discussão

A atuação do canabidiol (CBD) sobre a linhagem linfóide tem se mostrado multifacetada e altamente relevante para a compreensão de seus efeitos imunomoduladores e citotóxicos. Evidências demonstram que o CBD exerce ações distintas sobre linfócitos T e B, modulando tanto funções fisiológicas, como ativação, diferenciação e produção de citocinas, quanto mecanismos de morte celular, que são particularmente marcantes em contextos de ativação imune exacerbada ou em células malignas. Um eixo de alteração induzida pelo CBD envolve a modulação da diferenciação e da resposta efetora das células T CD4. Furgiuele et al. (2023) demonstraram que o CBD atua de maneira seletiva durante a ativação dessas células, promovendo uma redução significativa nas subpopulações Th2 (produtoras de IL-4) e Th1-Th17 (duplamente positivas para IFN- γ /IL-17). Além dessa modulação, o CBD atua como potente supressor da ativação linfocitária. Kaplan et al. (2008) evidenciaram que o composto diminui a produção de IL-2 e IFN- γ em esplenócitos murinos estimulados, o que se reflete também na supressão da expressão de seus respectivos mRNAs. Esses achados foram reforçados por Furgiuele et al. (2023), que reportaram redução da expressão de TNF- α , IFN- γ e IL-17 em PBMCs humanas tratadas com CBD. Mecanicamente, Kaplan et al. (2008) atribuíram esses efeitos à inibição direta da atividade dos fatores de transcrição NFAT e AP-1, elementos-chave na resposta de células T, destacando que a inibição de NFAT é particularmente robusta. O CBD também suprimiu a proliferação celular induzida por distintos estímulos e reduziu a expressão de CD25, a cadeia α do receptor de IL-2, durante a ativação de esplenócitos, reforçando seu caráter supressor da expansão clonal de linfócitos T.

No que se refere aos mecanismos celulares, o CBD suprime a atividade transcricional de NFAT e AP-1, reguladores essenciais para a expressão de IL-2 e IFN- γ , citocinas indispensáveis à ativação e expansão da resposta imune adaptativa. Além disso, Furgiuele (2023) revelou que o CBD reduz a expressão de mRNA de diversos fatores de transcrição associados à diferenciação e proliferação das células linfóides, como STAT1, STAT3, STAT4, STAT6, RORC, GATA3 e FOXP3, interferindo diretamente em vias que orientam a

polarização de células TCD4. Essa modulação inicial repercute de maneira ampla na funcionalidade das células T. A modulação da diferenciação é um ponto relevante na ação do CBD sobre os linfócitos T, pois o composto reduz a frequência de células Th1/Th17 produtoras de IFN- γ e IL-17, bem como a proporção de células Th2 produtoras de IL-4, ajustando a polarização inflamatória. A consistência desses efeitos é particularmente notável pelo fato de ocorrerem mesmo na ausência dos receptores canabinoides clássicos CB1 e CB2, conforme demonstrado em modelos knockout. Em relação aos linfócitos T reguladores (Tregs), evidências indicam que o composto não compromete sua capacidade supressora sobre células T efectoras, preservando sua função moduladora na manutenção da tolerância imunológica.

A modulação da linhagem linfoide pelo CBD estende-se igualmente às células B. Kaplan et al. (2008) observaram que o CBD suprimiu a resposta AFC de IgM dependente de células T, embora não tenha interferido na resposta AFC induzida por LPS, sugerindo que seu impacto é mais pronunciado em vias linfoides-T dependentes. Essa distinção sugere que o composto pode atuar modulando vias especificamente relacionadas à cooperação entre linfócitos B e T, sem comprometer a ativação direta de B por estímulos policlonais. Outro aspecto relevante, observado por Rieder (2010), é o efeito protetor que o CBD exerce contra a morte celular induzida por estresse oxidativo em linhagens B linfoblastóides humanas em concentrações submicromolares, o que pode envolver a modulação de espécies reativas de oxigênio ou homeostase mitocondrial.

Entre as alterações mais marcantes induzidas pelo CBD na linhagem linfoide está sua capacidade de promover apoptose. Rieder et al. (2010) demonstraram que o CBD induz apoptose em células T CD4 e CD8 de forma dependente da dose e do tempo, mediada pela geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e ativação de caspases 8 e 3. Nas células T malignas, como Jurkat, o CBD desencadeia morte celular por mecanismos envolvendo, além de ROS e caspases, disfunção mitocondrial mediada pela interação com o canal VDAC1. Na via apoptótica intrínseca, o CBD interfere no equilíbrio das proteínas da família Bcl-2,

favorecendo moléculas pró-apoptóticas, como Bax, o que leva à liberação de citocromo c e à subsequente ativação da cascata de caspases.

No contexto das células Natural Killer (NK), as evidências indicam um efeito predominantemente imunossupressor. Segundo Rieder (2010), as células NK expressam significativamente o receptor canabinoide tipo 2 (CB2), e sua ativação está diretamente relacionada à diminuição da resposta efetora dessas células, sobretudo no que se refere à sua atividade citotóxica. O CBD pode atuar como modulador funcional dessas células ao interagir com o CB2, comprometendo processos essenciais como a degranulação e a liberação de mediadores citotóxicos, o que atenua a capacidade citotóxica.

O potencial terapêutico do canabidiol (CBD) sobre alterações fisiológicas e sistêmicas tem sido amplamente destacado na literatura, sobretudo em função de suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O CBD demonstra capacidade de suprimir citocinas pró-inflamatórias em diferentes populações celulares. Em PBMCs humanas, reduz a expressão de mRNA de mediadores como TNF- α , IFN- γ e IL-17, e em esplenócitos ativados, inibe a produção de IL-2 e IFN- γ , indicando um impacto profundo na amplificação da resposta inflamatória. Por não ser um componente psicoativo e por possuir baixa toxicidade, o CBD é considerado um agente anti-inflamatório e analgésico promissor. Em função de seus efeitos imunomoduladores e do direcionamento ao receptor CB2, seu emprego é considerado uma estratégia terapêutica promissora para doenças inflamatórias e autoimunes.

O CBD já é utilizado no tratamento de doenças como artrite reumatoide e esclerose múltipla (EM). Na artrite reumatoide, o composto se destaca por seus efeitos anti-inflamatórios e antiartríticos, demonstrando, em modelos murinos, redução de sintomas e melhora funcional. Na EM, o CBD tem sido usado para manejo de dor e espasticidade em combinação com THC, apresentando também efeitos neuroprotetores. Ademais, o CBD demonstra um grande potencial em doenças imunoproliferativas, como a Leucemia Linfóide Aguda de linhagem T, onde tem o potencial de desativar células cancerígenas (linhagem Jurkat). Os efeitos imunomoduladores do CBD, como a supressão de citocinas pró-inflamatórias e a inibição da proliferação de células imunes ativadas, reforçam sua aplicabilidade em condições marcadas por hiperativação e expansão desregulada da resposta imune.

O potencial terapêutico do CBD se destaca por promover uma imunossupressão específica e não global. Essa seletividade, evidenciada na modulação diferencial de linfócitos T efetores sem prejuízo da função supressora de Tregs e na ação preferencial em células já ativadas ou em microambientes inflamatórios, aproxima o CBD do conceito de "imunoterapia de precisão". Tal convergência teórica reforça a relevância do CBD como um candidato promissor em abordagens terapêuticas que exigem modulação imune fina, estratégica e direcionada.

5) Conclusão

Em conclusão, os dados apresentados ao longo deste trabalho consolidam o considerável potencial terapêutico do canabidiol (CBD). As evidências demonstram sua capacidade de modular especificamente a atividade dos linfócitos, conferindo-lhe um perfil promissor como agente imunomodulador. Aliado a isso, o composto exhibe notáveis propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, somadas à vantagem de não apresentar citotoxicidade nem os efeitos psicoativos característicos de outros canabinoides.

Não obstante o uso já estabelecido em situações específicas, é preciso superar as barreiras impostas pelo estigma social que cerca a substância. A escassez de pesquisas robustas, motivada pela sua condição de "droga ilícita", representa um obstáculo significativo ao progresso científico. Portanto, é necessário que a comunidade científica e a sociedade como um todo adotem uma postura mais racional, afastando-se de preconceitos, para que se possa explorar plenamente o futuro do CBD como um potente e seguro imunomodulador em benefício da saúde pública.

Compreende-se que a expansão de estudos voltados à sinalização intracelular - essencial para a compreensão de processos de proliferação, sobrevivência e diferenciação celular - e às interações entre o canabidiol (CBD) e receptores linfocíticos é fundamental para aprofundar o entendimento de sua atuação sobre a resposta imune. O avanço nessas áreas permitiria esclarecer, com maior precisão, como o CBD modula vias críticas da ativação linfocitária e de que modo tais mecanismos podem ser explorados no desenvolvimento de intervenções farmacológicas mais eficazes. Essas investigações são particularmente relevantes diante do potencial terapêutico já observado em doenças como lúpus, artrite reumatoide e esclerose múltipla, entre outras condições inflamatórias e autoimunes.

Considerando que o campo ainda carece de evidências consolidadas que permitam delimitar plenamente o alcance clínico do CBD, o progresso científico depende de continuidade investigativa, rigor metodológico e tempo, para que novas descobertas possam emergir e aprimorar a utilização segura e direcionada desse modulador imunológico.

Referências Bibliográficas:

ABBAS, A., LICHTMAN, A., PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

DINARELLO, C. **Anti-inflammatory agents: present and future**. Cell, v. 140, n. 6, p. 935-950, 19 mar. 2010. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.043. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303881/]. Acesso em: [02/06/2025].

FURGIUELE, A. MARINO, F. RASINI, E. LEGNARO, M. LUINI, A. ALBZZATI, M. FLORA, A. PACCHETTI, B. COSENTINO, M. **Effect of Cannabidiol on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and CD4+ T Cells**. International Journal of Molecular Sciences, Center for Research in Medical Pharmacology, University of Insubria, 21100 Varese, Italy, 4 de outubro de 2023. Disponível em: [https://www.mdpi.com/1422-0067/24/19/14880]. Acesso em: [28/05/2025].

KANY, S.; VOLLRATH, J.; RELJA, B. **Cytokines in Inflammatory Disease**. International Journal of Molecular Sciences, v. 20, n. 23, p. 6008, 2019. DOI: 10.3390/ijms20236008. Acesso em: [28/05/2025].

KAPLAN, B., SPRINGS, A., KAMINSKI, N. **The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT)**. Biochemical Pharmacology, v. 157, p. 212-223, 2008. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.06.022.

LOWIN, T., STRAUB, R. **Cannabinoid-based drugs targeting CB1 and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis**. Arthritis Res Ther 17, 226 (2015). Disponível em :https://doi.org/10.1186/s13075-015-0743-x. Acesso em: [7/05/2025].

LOWIN, T. TINGTING, R. ZURMAHR, J. CLASSEN, T. SCHNIDER, M. PONGRATZ, G. **Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts**. Cell Death & Disease, v. 11, n. 8, p. 714, 1 set. 2020. DOI: 10.1038/s41419-020-02892-1. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41419-020-02892-1. Acesso em: [01/06/2025]

MECHA, M., FELIÚ, A., IÑIGO, P., MESTRE, L., CARRILLO-SALINAS, F., GUAZA, C. **Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors.** *Neurobiology of Disease*, v. 59, p. 141-150, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.06.016>.

OLIVAS-AGUIRRE, M.; TORRES-LOPÉZ, L.; POTTOSIN, I.; DOBREVINSKAYA, O. **Phenolic Compounds Cannabidiol, Curcumin and Quercetin Cause Mitochondrial Dysfunction and Suppress Acute Lymphoblastic Leukemia Cells.** *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 204. <https://doi.org/10.3390/ijms22010204>

O'SHEA, J. J.; PLENGE, R. **JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease.** *Immunity*, v. 36, n. 4, p. 542-550, 20 abr. 2012. DOI:10.1016/j.immuni.2012.03.014. Disponível em: [\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520847/\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520847/). Acesso em: [02/06/2025].

RIEDER, S., CHAUHAN, A., SINGH, U., NAGARKATTI, M., NAGARKATTI, P. **Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression.** *Immunobiology*, v. 215, n. 8, p. 598-605, 2010. ISSN 0171-2985. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.04.001> . Acesso em: [2/06/2025].

SOUZA, K. F. S., COSTA, L. R., PAREDES-GAMERO, E., JAQUES, J. **Regulação purinérgica do sistema hematopoético.** In: CARDOSO, A. M., MANFREDI, L. H., and MACIEL, S. F. V. O., eds. *Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas* [online]. Chapecó: Editora UFFS, 2021, pp. 190- 210. <https://doi.org/10.7476/9786586545494.0011>. Acesso em: [12/05/2025].

TURCOTTE, C., BLANCHET, M., LAVIOLETTE, M., FLAMAND, N. **The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation.** *Cell. Mol. Life Sci.* 73, 4449–4470 (2016). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2300-4>. Acesso em: [9/05/2025].

