

BENEFÍCIOS NEUROLÓGICOS DO USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Raul Felipe Oliveira Véras¹;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Alexandre Barbosa Soares²;

<https://orcid.org/0009-0000-6143-8733>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues³;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Any Kaylanne Duarte De Aquino⁴;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Bárbara Fernandes Melo⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2060134782456116>

Carlos Renan Batista Tomaz⁶;

<http://lattes.cnpq.br/4375048938398331>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁷;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁸;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Gislanya Eufrásio Carvalho⁹;

<https://orcid.org/0009-0000-6187-6602>

Givaldo De Alencar Lima Júnior¹⁰;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Iarny Silvestre De Alencar¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Isaac Moura Araújo¹²;

<https://orcid.org/0000-0002-6544-0141>

Júlio César Silva^{*13};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Letícia Alves Novaes¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/0229616970624974>

Lucas Yure Santos da Silva¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-1183-4767>

Maria Clara Alcantara de Freitas¹⁷;

<http://lattes.cnpq.br/9478394339702750>

Maria Gabriely de Lima Silva¹⁸;

<https://orcid.org/0000-0002-2835-2521>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁹;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Vinicius Bezerra De Freitas Pereira²⁰;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Volker Alencar Brito De Medeiros²¹.

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

RESUMO: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é caracterizado como a cessação no fluxo sanguíneo do cérebro, evidenciado por uma isquemia ou sangramento que pode levar a sérios danos neurológicos comprometendo parcial ou integralmente a qualidade de vida do paciente, sendo uma das principais causas de morte e incapacidade no Brasil e no mundo. Dada a criticidade e frequência dessa patologia, o canabidiol (CBD) tem emergido como um coadjuvante no tratamento dos pacientes acometidos com o AVC, devido as suas propriedades farmacológicas de neuroproteção. O estudo objetiva analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre os benefícios neurológicos da utilização do canabidiol no tratamento do acidente vascular cerebral. Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, realizada nos bancos de dados MedLine, PubMed e Google Scholar, utilizando o operador booleano AND entre os termos: Cannabidiol, Stroke, Neuroprotective Agents. Foram incluídos estudos disponíveis na íntegra de forma gratuita, nos idiomas inglês, espanhol e português e com recorte temporal de 2014 a 2024 (últimos 10 anos, em virtude da escassez de literatura por se tratar de um tema inovador e pouco discutido). Os critérios de exclusão eliminaram estudos duplicados. Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados 15 artigos para compor o estudo de revisão. O levantamento e análise dos artigos que compuseram o estudo permitiu a construção de duas categorias temáticas sendo elas: Benefícios fisiológicos e bioquímicos do CBD no tecido cerebral no pós-AVC e Benefícios do CBD na qualidade de vida dos

pacientes no pós-AVC. Verificou-se que, em ensaios pré-clínicos, o CBD tem potencial neuroprotetor e anti-inflamatório, mediante a observação da diminuição de marcadores inflamatórios e diminuição do volume de infarto cerebral e a consequente prevenção da morte celular neuronal. Além disso, o canabidiol tem efeitos positivos na moderação de convulsões, da espasticidade (movimentos involuntários) e da dor neuropática central, com melhora das funções motoras e da qualidade de vida em pacientes que receberam tratamento complementar com CBD. Ademais, o CBD demonstra potencial neurogênico e antioxidante, combatendo o estresse oxidativo que frequentemente ocorre após um AVC. Conclui-se que apesar dos efeitos benéficos que auxiliam na recuperação funcional dos pacientes e na proteção de danos adicionais ao tecido neuronal, a aplicação clínica do CBD no contexto do AVC ainda enfrenta obstáculos. Outrossim, há uma demanda urgente por ensaios clínicos robustos e de longo prazo que possam oferecer evidências conclusivas sobre a segurança, eficácia e dosagem ideal do CBD para a finalidade terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente Vascular Cerebral. Benefícios. Canabidiol. Neuroprotetor. Tratamento.

NEUROLOGICAL BENEFITS OF CANNABIDIOL USE IN THE TREATMENT OF STROKE: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Stroke is characterized by the cessation of blood flow to the brain, caused by ischemia or hemorrhage, which can lead to severe neurological damage, partially or entirely compromising the patient's quality of life. It is one of the leading causes of death and disability in Brazil and worldwide. Given the critical nature and frequency of this condition, cannabidiol (CBD) has emerged as an adjunct in the treatment of stroke patients due to its neuroprotective pharmacological properties. This study aims to analyze the available scientific evidence in the literature regarding the neurological benefits of cannabidiol in stroke treatment. This is an integrative literature review with a qualitative approach, conducted in the MedLine, PubMed, and Google Scholar databases using the Boolean operator AND between the terms: Cannabidiol, Stroke, Neuroprotective Agents. Studies were included if they were available in full for free in English, Spanish, or Portuguese, and published between 2014 and 2024 (the last ten years, due to the scarcity of literature on this innovative and relatively unexplored topic). Duplicate studies were excluded. After applying the inclusion and exclusion criteria, 15 articles were selected for this review. The analysis of the selected articles allowed the identification of two thematic categories: Physiological and biochemical benefits of CBD on brain tissue post-stroke and CBD benefits for post-stroke patient quality of life. Preclinical trials indicate that CBD has neuroprotective and anti-inflammatory potential, as evidenced by the reduction of inflammatory markers, decreased cerebral infarct volume, and consequent prevention of neuronal cell death. Additionally, cannabidiol has shown positive effects in moderating seizures, spasticity (involuntary movements), and central neuropathic

pain, improving motor functions and quality of life in patients receiving complementary CBD treatment. Moreover, CBD exhibits neurogenic and antioxidant potential, combating oxidative stress, which commonly occurs after a stroke. In conclusion, despite the beneficial effects that aid in functional recovery and protect against further neuronal tissue damage, the clinical application of CBD in the stroke context still faces challenges. There is an urgent need for robust and long-term clinical trials to provide conclusive evidence regarding the safety, efficacy, and optimal dosage of CBD for therapeutic use.

KEY-WORDS: Stroke. Benefits. Cannabidiol. Neuroprotective. Treatment.

INTRODUÇÃO

Segundo Gagliardi e Takayanagui (2019), o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma doença complexa e multifatorial, caracterizando-se em uma urgência neurológica que compromete a circulação cerebral, podendo evoluir para a morte e provocar incapacitação no indivíduo acometido pela patologia. O AVC caracteriza-se por um acometimento de ordem clínica que proporciona ao paciente um mal súbito que, imediatamente, causa uma cessação no fluxo sanguíneo do cérebro, evidenciado por uma isquemia ou sangramento que pode levar a sérios danos neurológicos comprometendo parcial ou integralmente a qualidade de vida do paciente (Maniva *et al.*, 2018).

O AVC é a segunda doença que mais mata os brasileiros, e a principal causa de incapacidade no mundo. Aproximadamente 70% das pessoas não retorna ao trabalho após um AVC devido às suas sequelas, e 50% ficam dependentes de outras pessoas no dia a dia. Pode ocorrer em qualquer idade, mas costuma ser mais frequente em idosos e pessoas com problemas cardiovasculares. A incidência dessa patologia vem crescendo, ocorrendo em 10% de pacientes com menos de 55 anos, e a Organização Mundial de AVC (World Stroke Organization) prevê que uma a cada seis pessoas no mundo terá um AVC ao longo de sua vida. Em 2022, o AVC vitimou 87.518 brasileiros, o que equivale a 12 óbitos por hora, ou 307 vítimas por dia (Sociedade Brasileira de AVC, 2024).

A principal causa modificável de AVC é a aterosclerose de artérias pequenas intracranianas e grandes artérias do pescoço e cerebrais. Cerca de 90% dos AVC podem ser associados a fatores de risco, sendo os mais frequentes: hipertensão, tabagismo, obesidade, dieta, sedentarismo, diabetes mellitus, consumo de álcool, sofrimento mental, doenças cardíacas e distúrbios lipídicos. Assim, a efetividade de intervenções conduzidas na atenção primária aos fatores de riscos modificáveis pode contribuir para a prevenção de grande parte dos AVC (Brasil, 2021).

As terapias convencionais para o tratamento do AVC se concentram na recuperação funcional e na prevenção de recorrências, mas frequentemente apresentam limitações em termos de eficácia e efeitos colaterais adversos, além de não oferecerem, em muitos casos, uma regeneração substancial das áreas cerebrais comprometidas. Nesse contexto,

o Canabidiol (CBD), composto não psicoativo derivado da *Cannabis sativa*, tem atraído atenção por seus potenciais propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias, que podem ser benéficas em processos de recuperação cerebral (Brucki, *et al.*, 2015).

Estudos recentes sugerem que o fármaco em questão pode ajudar na modulação de processos neuroinflamatórios e na recuperação celular em áreas afetadas por danos neurológicos, além de atuar na redução de espasmos, dor e estresse oxidativo. Tais características fazem do CBD uma alternativa promissora a ser investigada, podendo contribuir para a melhora da qualidade de vida dos pacientes e para a redução das limitações associadas ao tratamento convencional do AVC (Nasem, 2017).

Portanto, investigar a eficácia do CBD como terapêutica complementar ao tratamento do AVC pode trazer avanços significativos para o campo da reabilitação neurológica, possibilitando uma abordagem mais holística e potencialmente mais eficaz para o cuidado dos pacientes. A análise dos possíveis benefícios do CBD no processo de neuroproteção e recuperação pós-AVC se justifica pela necessidade de encontrar terapias mais integrativas e menos invasivas para o tratamento dos déficits neurológicos causados por essa condição.

Logo, a presente pesquisa se torna relevante diante da busca por terapias alternativas e complementares no contexto da neurologia, uma vez que o AVC é uma das principais causas de mortalidade e incapacitação no mundo, afetando milhões de pessoas e impondo um ônus significativo tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde (Sociedade Brasileira de AVC, 2024).

REVISÃO DE LITERATURA

Acidente Vascular Cerebral

Definição e fisiopatologia

O AVC é uma condição médica crítica que ocorre quando há uma interrupção no fluxo sanguíneo para uma área do cérebro, resultando em danos neuronais. Essa interrupção pode ser causada por um bloqueio ou um rompimento de um vaso sanguíneo cerebral, levando a um déficit neurológico agudo. O AVC é uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo, e sua alta prevalência e impacto sobre a qualidade de vida destacam a importância de compreender sua fisiopatologia e manifestações clínicas (Marianelli; Marianelli; Lacerda Neto, 2020).

Em sua fisiopatogenia, o AVC demonstra uma queda considerável em seu quantitativo de adenosina trifosfato (ATP), ofertada pela isquemia que proporciona a baixa em seus níveis de produção. Outro fator observado, é a ocorrência do aumento nos níveis de acidose láctica que, por sua vez, causa um desajuste iônico nos neurônios. Esse desajuste prejudica a função dos neurotransmissores, contribuindo para o aumento deles

e a falha na receptação, como a do glutamato. A quantidade excessiva de glutamato causa a excitotoxicidade através dos receptores NMDA e AMPA e do cálcio, gerando um depósito incomum nas vias catabólicas de proteases, lipases e nucleases, aumentando a chances de desencadear edemas cerebrais (Rodrigues; Santana; Galvão, 2017).

Após a ocorrência de um AVC, a resposta inflamatória desempenha um papel fundamental na evolução da lesão cerebral. A ativação de células imunes, como microglia e astrocitos, e a liberação de citocinas inflamatórias contribuem para a extensão do dano tecidual. A inflamação pode exacerbar a lesão neuronal e dificultar a recuperação funcional. Além da resposta inflamatória, alterações bioquímicas e celulares ocorrem após um AVC. A disfunção mitocondrial e a perda de integridade da membrana celular são comuns, levando à morte neuronal. O aumento da produção de radicais livres e a ativação de vias apoptóticas são fatores importantes na progressão da lesão cerebral (Silva; Carmo, 2023).

Classificação

O AVC é classificado em dois tipos principais: isquêmico e hemorrágico. O AVC isquêmico resulta da obstrução de um vaso sanguíneo cerebral por um trombo ou embolia, interrompendo o fluxo de sangue para uma região do cérebro. Em contraste, o AVC hemorrágico ocorre quando um vaso sanguíneo se rompe, causando sangramento dentro do cérebro ou na superfície do cérebro. Cada tipo de AVC possui mecanismos fisiopatológicos distintos e requer abordagens de tratamento específicas (Oliveira *et al.*, 2024).

No AVC isquêmico, a obstrução do vaso sanguíneo leva à isquemia cerebral, que resulta em falta de oxigênio e nutrientes nas células neuronais. Esta condição desencadeia uma série de eventos patológicos, incluindo estresse oxidativo e excitotoxicidade, que contribuem para a morte celular. A formação de trombos ou embolias é frequentemente associada a condições como aterosclerose, fibrilação atrial e trombose venosa profunda (Oliveira *et al.*, 2024).

O AVC hemorrágico, por outro lado, é causado pela ruptura de um vaso sanguíneo, o que provoca hemorragia intracerebral ou subaracnóidea. O sangramento causa um aumento na pressão intracraniana e compressão do tecido cerebral, levando a danos secundários. Como consequência imediata, o aumento da pressão intracraniana pode resultar em maior dificuldade para a chegada de sangue em outras áreas não afetadas e agravar a lesão. Esse subtipo de AVC é mais grave e tem altos índices de mortalidade. O rompimento de vasos sanguíneos pode ser resultado de condições como hipertensão arterial, aneurismas e malformações arteriovenosas (Oliveira *et al.*, 2024).

Fatores de risco e prevenção do AVC

Conhecer os fatores de risco para o AVC faz-se essencial para prevenir a sua ocorrência. A prevenção reduz os custos especialmente em reabilitação e hospitalização.

Essa prevenção deve ocorrer em todos os níveis de atenção, sendo a maior ênfase na atenção básica, alcançando principalmente aqueles que já tiveram um primeiro AVC e minimizando, dessa forma, riscos de recorrência e maiores comorbidades em longo prazo. A prevenção em saúde está fortemente associada ao conceito de fator de risco, pois possibilita a parceria entre os serviços de Saúde e seus usuários em torno do mesmo objetivo, ou seja, da eliminação ou da redução desses fatores de risco (Canuto *et al.*, 2016).

Pode-se dividir os fatores de risco em dois grupos: os modificáveis e os não modificáveis. Entende-se por fatores não modificáveis, fatores tais como idade avançada, raça negra, orientais, sexo masculino e hereditariedade. Por outro lado, os fatores modificáveis são aqueles em que leva em conta o estilo de vida do paciente. Podemos citar a hipertensão arterial, angiopatia mielóide, tabagismo, álcool, fibrilação atrial, coagulopatias, hiperlipidemias, sedentarismo, ataques isquêmicos transitórios; sendo que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco para AVC (Chaves, 2000).

A prevenção primária e secundária do AVC é fundamental para reduzir a incidência e a recorrência desse evento grave, abordando eficazmente os fatores de risco associados. A gestão de condições crônicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus e hiperlipidemia é crucial na prevenção do AVC. A hipertensão, em particular, é um dos fatores de risco mais significativos, pois a pressão arterial elevada pode danificar os vasos sanguíneos ao longo do tempo, aumentando a probabilidade de formação de coágulos ou ruptura de vasos. O controle rigoroso da pressão arterial por meio de modificações no estilo de vida e uso de medicamentos antihipertensivos é essencial para minimizar esse risco (Gurian *et al.*, 2024).

O diabetes *mellitus*, que compromete a regulação dos níveis de glicose no sangue, também está fortemente associado ao aumento do risco de AVC. A gestão adequada do diabetes, incluindo monitoramento regular dos níveis de glicose, adoção de uma dieta adequada e uso de medicamentos antidiabéticos, é crucial para reduzir o risco de complicações associadas ao AVC. Da mesma forma, a hiperlipidemia, caracterizada por níveis elevados de lipídios no sangue, pode contribuir para a formação de placas ateroscleróticas que obstruem as artérias. O tratamento para controlar os níveis de colesterol, frequentemente por meio de estatinas e outras medicações, é uma abordagem importante para a prevenção (Moreira; Pires, 2023).

Além do manejo médico dessas condições, a adoção de estratégias de estilo de vida saudável desempenha um papel vital na prevenção do AVC. Uma dieta equilibrada, rica em frutas, vegetais, grãos integrais e baixa em gorduras saturadas e trans, é recomendada para manter um peso saudável e melhorar a saúde cardiovascular. A prática regular de exercícios físicos, como caminhada, natação ou ciclismo, não só ajuda a controlar o peso, mas também melhora a saúde do coração e a circulação sanguínea, reduzindo o risco de AVC (Gurian *et al.*, 2024).

A cessação do tabagismo é outro aspecto crucial da prevenção. O tabaco contribui para o desenvolvimento de aterosclerose e aumenta o risco de formação de coágulos

sanguíneos. Portanto, programas de cessação do tabagismo e a educação sobre os riscos associados ao uso de tabaco são essenciais para a prevenção do AVC. O consumo excessivo de álcool também deve ser moderado, uma vez que o álcool pode elevar a pressão arterial e contribuir para outras condições de risco (Moreira; Pires, 2023).

Para aqueles com histórico de AVC ou que apresentam múltiplos fatores de risco, a prevenção secundária é particularmente importante. Isso pode incluir o uso de medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários para prevenir a formação de novos coágulos e a repetição do AVC. A utilização de medicamentos como aspirina, clopidogrel ou outros agentes antiplaquetários é uma prática comum, conforme indicado pelos profissionais de saúde (Marques *et al.*, 2020).

Epidemiologia do AVC

O tipo isquêmico é o mais comum (80% dos casos) e menos grave. Porém, a depender da deficiência do serviço de atendimento à vítima de AVC, a sua mortalidade chega a 45% dos casos. Por outro lado, o tipo hemorrágico é o menos comum (20% dos casos) e representa a forma mais grave (40-50% de mortalidade). Até 2014, levando em conta o parâmetro mundial, o AVC acometeu aproximadamente 16 milhões de pessoas por ano. Dessas, aproximadamente seis milhões morreram. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza a adoção de medidas urgentes para que seja realizado o tratamento e prevenção da doença (Botelho *et al.*, 2016).

Essa distribuição de óbitos ao redor do mundo não ocorre de maneira homogênea, pois 85% das mortes foram identificadas em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento. Além disso, quando se leva em conta o envelhecimento das populações acompanhado da inversão da pirâmide etária, a expectativa é que o número de mortes pelo AVC triplique na América Latina dentro das próximas três décadas (Cabral, 2009).

Segundo Giles e Rothwell (2008), o AVC é uma síndrome neurológica que acomete principalmente adultos e idosos, apresentando maior incidência após os 65 anos, dobrando a cada década após os 55 anos de idade. O AVC raramente acomete crianças, logo, dificilmente é levado em conta como primeiro diagnóstico em pacientes que apresentam os sintomas. Em 2013, no Brasil, o AVC identificava-se como a primeira causa de morte e incapacidade. Dados do estudo prospectivo nacional de 2013 indicaram uma ocorrência anual de 108 casos por 100 mil habitantes (Botelho *et al.*, 2016).

Sintomas clínicos e diagnóstico do AVC

Habitualmente os sintomas clínicos de um AVC isquêmico são dormência na face, braço ou perna (geralmente unilateral), confusão na comunicação, distúrbio na visão uni ou bilateral, alteração da marcha, tontura, desmaio, perda de equilíbrio ou coordenação e/ou dor de cabeça de origem desconhecida (Lopes *et al.*, 2022).

Normalmente, o AVC hemorrágico costuma não apresentar sinais de alerta, contudo, os sintomas aparecem, eles tendem a se manifestar de forma mais dramática e aguda, sendo que a cefaléia intensa, dor na nuca, visão dupla, náusea e vômito, perda de consciência ou morte, devido a um aumento da pressão intracraniana são os principais sinais sugestivos dessa patologia (Almeida *et al.*, 2024).

O diagnóstico de um AVC se dá a partir da identificação dos sintomas e de critérios clínicos. Porém, além da referência de alguns desses sinais de alertas pelo paciente ou seu acompanhante, a aplicação de escalas, como a Escala de Cincinnati, pode auxiliar no reconhecimento de um AVC (Katz *et al.*, 2015). A Escala de Cincinnati consiste na avaliação de 3 achados físicos em menos de 1 minuto: queda facial, debilidade dos braços e fala anormal (Tambara, 2006).

Entretanto, para uma diferenciação confiável entre seus subtipos faz-se necessário a realização de exames de imagem. Diversos exames são capazes de identificar um evento hemorrágico ou isquêmico, porém o mais utilizado para essa diferenciação é a realização de uma Tomografia Computadorizada (TC) da região encefálica, pois é um exame que identifica a localização exata do dano cerebral e a natureza do AVC, além de ter uma maior disponibilidade e demandar menor tempo de realização. Ademais, utiliza-se a ressonância magnética (RM), contudo a TC possui alta sensibilidade para detectar uma hemorragia intracerebral e pode ser inconclusiva nos estágios iniciais do infarto isquêmico, podendo revelar complicações importantes do AVC (Silva; De Oliveira, 2017).

Tratamento do AVC

O principal tratamento para AVC isquêmico é a terapia trombolítica que desempenha um papel crucial, pois essa terapia visa dissolver o coágulo que está bloqueando o fluxo sanguíneo, permitindo que o sangue retorne à área afetada do cérebro e reduza o dano neuronal. O medicamento mais comumente utilizado para essa finalidade é o rtPA (alteplase), que deve ser administrado dentro de uma janela de tempo crítica, geralmente dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas, para ser eficaz. A rapidez na administração do trombolítico é vital; atrasos podem limitar os benefícios do tratamento e aumentar o risco de complicações, como hemorragias secundárias (Cardoso *et al.*, 2024).

Além da terapia trombolítica, a trombectomia mecânica é uma intervenção emergente e altamente eficaz para pacientes com AVC isquêmico causado por grandes oclusões arteriais. Esse procedimento envolve a inserção de um cateter através de um vaso sanguíneo até o local do coágulo, onde um dispositivo é utilizado para remover o trombo e restaurar o fluxo sanguíneo. A trombectomia é particularmente benéfica quando realizada dentro de um intervalo de tempo mais amplo, geralmente até 24 horas após o início dos sintomas, dependendo da condição clínica e das características do AVC (Cardoso *et al.*, 2024).

Para os casos de AVC hemorrágico, que resultam do rompimento de um vaso sanguíneo e causam sangramento dentro ou ao redor do cérebro, as abordagens terapêuticas diferem substancialmente. O controle do sangramento e a redução da pressão intracraniana são prioritários. Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias para remover o sangue acumulado e aliviar a pressão sobre o tecido cerebral. A craniotomia, que envolve a remoção de uma parte do crânio para acessar e drenar o hematoma, é uma técnica comum para tratar hemorragias intracerebrais significativas. Para hemorragias subaracnóideas, a cirurgia pode envolver a clipping de aneurismas ou a utilização de técnicas endovasculares para tratar malformações vasculares (Ullmann *et al.*, 2024).

A eficácia de qualquer tratamento para AVC depende não apenas da rapidez com que é administrado, mas também da precisão no diagnóstico do tipo e da extensão do AVC. Além disso, a eficácia das estratégias de reabilitação pós-AVC é essencial para a recuperação funcional. Programas de reabilitação que incluem fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia podem ajudar o progresso do paciente na recuperação visto que são essenciais para ajudar os pacientes a recuperar habilidades motoras, cognitivas e de comunicação, o que otimiza os resultados e promove uma recuperação mais eficiente, e conseqüentemente promovendo a independência e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Ribeiro *et al.*, 2024).

Alguns pacientes não respondem quando são tratados com os modos convencionais, buscando tratamentos alternativos para o manejo das sequelas do AVC, recorrendo assim aos medicamentos a base dos canabinóides, como tetrahydrocannabinol e canabidiol, os quais melhoram o resultado neurológico após o AVC isquêmico. Essa melhora se dar porque o organismo possui receptores canabinoides que, quando ativados por esses medicamentos, provocam redução da espasticidade, melhora da função motora, interrupção da condução da dor e inibição de substâncias inflamatórias, causando um efeito analgésico (Choi; Mou; Silva, 2019).

Cannabis sativa e o Canabidiol (CBD)

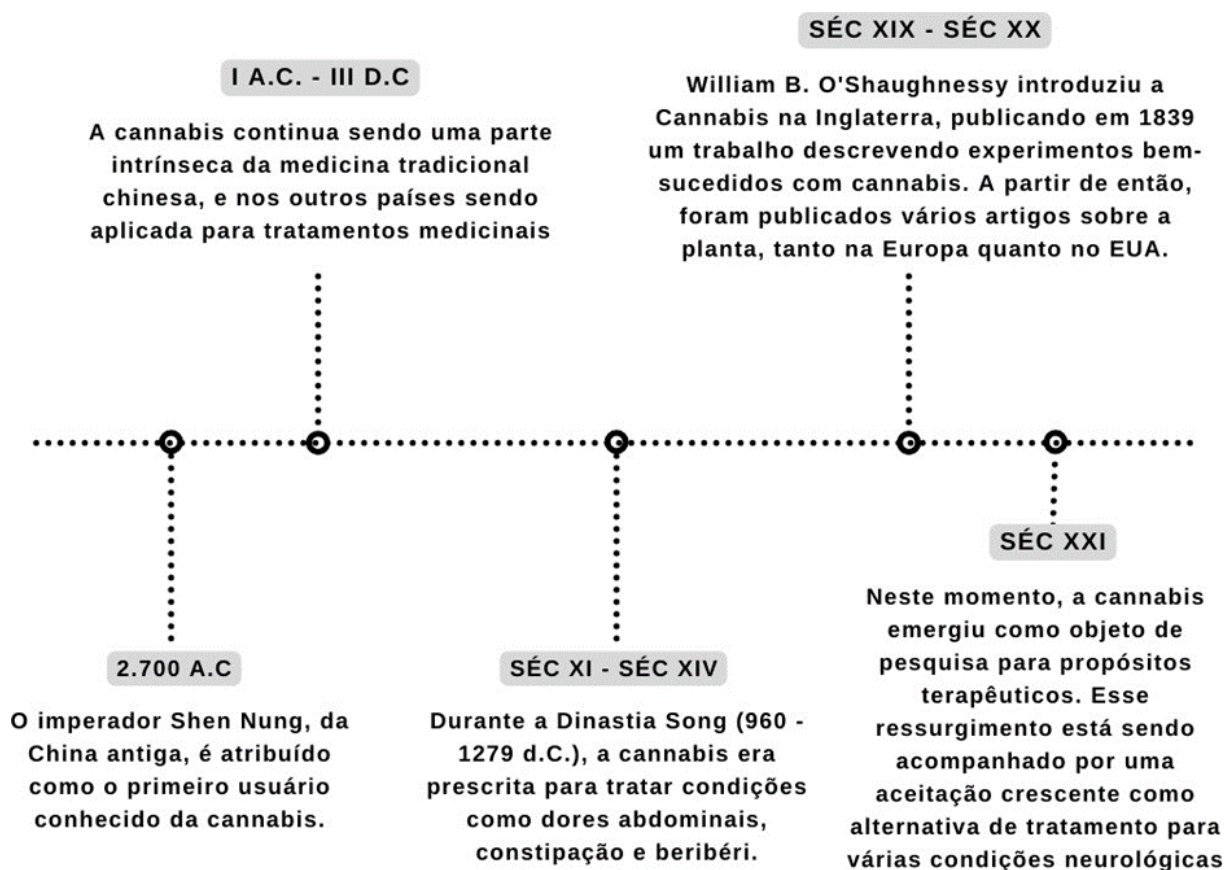
Histórico da Cannabis sativa no mundo e no Brasil

A *Cannabis*, uma planta originária da Ásia pertencente à família Cannabaceae, possui uma rica trajetória de uso na história da humanidade, datando aproximadamente de 2.700 a.C. Nos primeiros anos do século XX, devido a efeitos colaterais e à repercussão social negativa vinculada ao seu consumo recreativo, a utilização dos extratos da *Cannabis* foi desconsiderada (Dos Reis Rosa Franco *et al.*, 2021). Historicamente, a planta foi inserida, no Brasil, durante o período colonial por influência dos escravos africanos, que a utilizavam para a cura dos mais diversos males, porém acabou se popularizando entre as sociedades do país ou sendo renegada à ilicitude (Carlini, 2006).

A história da relação entre os seres humanos e a *Cannabis* é rica e complexa, remontando a milênios atrás. No epicentro dessa narrativa está a China antiga, onde o imperador Shen Nung é atribuído como o primeiro usuário conhecido da planta por volta de 2.700 a.C. Inicialmente, a *Cannabis* era valorizada por suas propriedades industriais, sendo cultivada para a produção de fibras, alimentos e óleo. Os ensinamentos de Shen Nung foram registrados no Shen Nung Pen-ts-ao Ching, um livro datado do século II, que documenta os usos medicinais e práticos da planta (Chayasirisobhon, 2020).

Ao longo dos séculos, a *Cannabis* continuou a ser uma parte intrínseca da medicina tradicional chinesa, sendo aplicada no tratamento de uma variedade de condições médicas, desde problemas menstruais até mais de 100 doenças diferentes. Os chineses exploram principalmente as sementes da planta, reconhecendo seus benefícios medicinais (Andre et al., 2016).

Figura 1: Linha do tempo sobre o histórico da *Cannabis*.



Fonte: Faustino et al., 2024

A linha do tempo da história do *Cannabis* é uma representação visual valiosa que destaca os principais eventos e marcos ao longo da trajetória dessa planta ao longo do tempo, como demonstra a Figura 1. Desde seu uso inicial em civilizações antigas até sua criminalização em tempos modernos e posteriormente seu reconhecimento pelos benefícios

medicinais, a linha do tempo oferece uma perspectiva abrangente sobre a evolução das atitudes e políticas em relação à *Cannabis* (Faustino *et al.*, 2024).

No entanto, com o avanço da medicina moderna, a *Cannabis* perdeu espaço para sedativos e analgésicos sintéticos, como a aspirina. A introdução de leis restritivas nos Estados Unidos, como a Lei do Imposto sobre a Marihuana em 1937, marcou um ponto de virada na história da *Cannabis*, dificultando significativamente a pesquisa sobre seus efeitos medicinais e encerrando o que alguns consideravam a “Era Dourada” da *Cannabis* (Lowe *et al.*, 2021).

No século 19, William B. O’Shaughnessy introduziu a *Cannabis* sativa na Inglaterra após servir na Índia, publicado em 1839 um trabalho descrevendo experimentos bem-sucedidos com *Cannabis* para tratar espasmos musculares, reumatismo e convulsões. Isso impulsionou o interesse terapêutico na *Cannabis*, resultando na publicação de mais de 100 artigos científicos na Europa e nos EUA (Chayasirisobhon, 2020).

A partir desse interesse, foi descoberto que a planta *Cannabis* possui várias espécies principais, incluindo *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*, e mais de 500 compostos foram isolados dela, sendo cerca de 100 canabinoides, com destaque para o Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), terpenos e flavonóides, causando a sensação de “euforia”, sendo somente a forma do CBD que não possui tal ação (Jones *et al.*, 2020).

Abordagem terapêutica dos Canabinóides

O uso do Canabidiol para fins medicinais já é realizado há mais de 4 mil anos antes de Cristo, em registros de acometimentos como crises convulsivas, trabalho de parto, picadas de animais peçonhentos e malária (Lata *et al.*, 2021). Contudo, somente na década de 90 que o uso medicinal da *Cannabis* voltou a despertar interesse da sociedade científica, após a constatação do Sistema Endocanabinóide e seus receptores CB1 e CB2 que atuam diretamente em patologias crônicas ligadas ao sistema nervoso (Oliveira *et al.*, 2024).

Os fitocanabinoides presentes na *Cannabis* sativa, como o THC e o CBD, são de particular interesse médico devido aos seus efeitos terapêuticos. O THC, principal constituinte ativo, possui propriedades psicoativas e analgésicas, enquanto o CBD, não possui propriedades psicoativas e tem baixa afinidade pelos receptores canabinóides, podendo atenuar os efeitos negativos do THC, além de possuir propriedades anti-inflamatórias e ansiolíticas (Lowe *et al.*, 2021).

A compreensão dos mecanismos de ação dos canabinóides abriu novas perspectivas para o tratamento de uma variedade de condições médicas. Pesquisas sugerem que eles podem ser eficazes no manejo da dor crônica, distúrbios cognitivos, distúrbios emocionais e outras condições, oferecendo uma abordagem promissora para a medicina moderna (Al-Ghezi *et al.*, 2019; Hidding, *et al.*, 2024).

Atualmente o reconhecimento do potencial fitoterápico atribuído à erva ocorre devido à presença do composto não-psicoativo Canabidiol (CBD) em sua formulação, que age de forma promissora em uma gama de patologias, como epilepsia, ansiedade, doenças neurodegenerativas, esclerose múltipla, dor neuropática e autismo (Gontijo *et al.*, 2016). Frente a esse panorama fica evidente a popularização de tal produto químico, principalmente, após a descoberta das propriedades do Sistema Endocanabinóide Endógeno (Fonseca *et al.*, 2013).

Dessa forma, uma das mais recentes descobertas se refere ao potencial anti-inflamatório, que a substância detém ao ativar receptores canabinóides, que cessam a resposta intensa do organismo perante infecções ou lesões teciduais (Godoy-Matos *et al.*, 2006). Tal fato despertou discussões no meio científico a respeito do potencial neuroprotetor e anti-inflamatório que a substância pode fornecer à pacientes que foram acometidos por acidente vascular isquêmico ao reprimir ações excessivas do sistema imunológico, excitotoxicidade, influxo de cálcio e lesões oxidativas, condições estas que são responsáveis por desenvolver após o seu acometimento complicações neurológicas aptas para desencadear e gerar severas repercussões na qualidade de vida do indivíduo (Oliveira, 2009).

Dessa forma, a utilização terapêutica de medicamentos à base de CBD, que apresentam potencial neuroprotetor para contenção de inflamações locais, é uma prerrogativa para melhorar o prognóstico e prevenir complicações, que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes que sofreram AVCi (Fonseca *et al.*, 2013). Um estudo utilizando o $\Delta 9$ -THC, demonstrou efeitos positivos na oxigenação cerebral e no aumento do fluxo sanguíneo hemodinâmico para o córtex pré-frontal, possibilitando uma melhora na cognição, concentração e na memória de pacientes acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) (Keles *et al.*, 2017).

Receptores canabinóides e o Sistema Endocanabinóide

O Sistema Endocanabinóide (SECB) é formado por substâncias endocanabinóides, receptores endocanabinóides e enzimas que fazem a síntese e degradação dos endocanabinóides. O próprio corpo humano é capaz de fazer a produção endógena das substâncias endocanabinóides, que são assim chamadas por apresentarem grande semelhança com os compostos que são derivados diretamente da planta de cânhamo. Logo, tanto as substâncias endógenas quanto às exógenas obtidas pela ingestão de canabinóides são capazes de interagir com os receptores endocanabinóides localizados em todo o corpo humano, desencadeando mecanismos fisiológicos e controle da homeostase (Lu, Mackie, 2016).

Existem dois receptores endocanabinóides descobertos, ambos são metabotrópicos, CB1 e CB2. O CB1 é expresso majoritariamente no SNC. O CB2 está em menor concentração no SNC, ou seja, predomina no sistema nervoso periférico e sistema imunológico (Gontijo

et al., 2016).

Sabe-se que o THC interage, principalmente, com os receptores CB1 para desencadear as ações psicoativas. Porém, o Canabidiol apresenta sua ação relacionada com os receptores CB2, conseqüentemente, apresenta atuação evidenciada no SNP e sistema imunológico, regulando o sistema fisiológico, como percepção da dor, processos inflamatórios, metabolismo, termorregulação e entre outras (Pacher, Kunos, 2006).

A descoberta de que havia receptores específicos aos quais o THC e seus análogos se ligavam desencadeando eventos de sinalização foi um claro indício de que deveriam existir compostos endógenos que atuavam na modulação de sinais intracelulares apresentando função de neurotransmissor ou hormônio sobre os receptores CB1 e CB2, iniciando assim uma busca por ligantes endógenos que poderiam vir a existir (Kreitzer; Stella, 2009).

Desta maneira, foram identificados e descritos os canabinóides agonistas endógenos (miméticos aos exógenos) dos receptores CB, sendo que a araquidoniletanolamina (anandamida, AEA) e a 2-araquidonilglicerol (2-AG) são os mais estudados. Essas substâncias não ficam armazenadas nas células, uma vez que são produzidas por demanda e estímulo. Por sua vez, após liberação pelos neurônios e ocorrência de suas repercussões nos receptores específicos, esses compostos sofrem degradação enzimática (Basavarajappa, 2007).

A partir da identificação dos receptores CB específicos e da descrição de agonistas endógenos existentes no SNC e periférico consolidou-se o chamado Sistema endocanabinóide (ECS). Estudos recentes apontam que o ECS se encontra envolvido em muitos processos fisiológicos relevantes para o entendimento de mecanismos relacionados ao sistema endócrino e imunológico, a dor, a homeostase, ao apetite, ao balanço energético e à fertilidade (Fonseca *et al.*, 2010; Montecucco; Marzo, 2012).

Ainda há estudos que apontam papel fulcral do ECS no processo embrionário de desenvolvimentos do encéfalo, (Ramos *et al.*, 2002; Leonelli *et al.*, 2005) no estabelecimento de mecanismos neuroprotetores em diversos modelos de neurotoxicidade (Stelt; Marzo, 2005) e como mediador de processos de plasticidade em diversas estruturas do SNC (Tagliaferro *et al.*, 2006; Hashimoto; Ohno-Shosaku; Kano, 2007).

Os mecanismos de ação do CBD ainda hoje não estão totalmente elucidados, entretanto é provável que o CBD não atue no receptor CB1, mas apresenta baixa afinidade com o receptor CB2 (Conte *et al.*, 2009). Seu mecanismo de ação é complexo devido a sua interação com muitos neurotransmissores e neuromoduladores, incluindo a dopamina, acetilcolina, GABA, histamina, serotonina, glutamato, noradrenalina, prostaglandinas e peptídeos e opióides (Adams; Hunt; Clark, 1940).

Além disso, o CBD é capaz de facilitar a sinalização dos endocanabinóides através da hidrólise enzimática da AEA (Mechoulam; Hanus, 2002). Entretanto, sabe-se que, de certa forma, as propriedades terapêuticas do CBD estão relacionadas à eficácia em aumentar a

disponibilidade de AEA a nível cerebral, mediando principalmente efeitos neuroprotetores e antioxidantes (Schubart *et al.*, 2014).

Na década de 1970 estudou-se em larga escala as propriedades antiepiléticas e sedativas do CBD, assim como sua interação com o THC e o sistema endocanabinóide. Também foram investigados os efeitos do CBD sobre as doenças motoras, assim como suas propriedades ansiolíticas e antipsicóticas. Nos últimos anos, estudos passaram a relatar atividades farmacológicas do CBD baseadas em suas propriedades antiinflamatória, anti-oxidativa e neuroprotetora (Zuardi, 2008). Tais propriedades vêm sendo investigadas em modelos de diversas doenças, incluindo estudos na doença de *Parkinson* e *Alzheimer*, isquemia cerebral, diabetes, náusea, câncer, artrite reumatóide e doenças inflamatórias (Brucki *et al.*, 2015).

METODOLOGIA

Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa. A revisão integrativa se caracteriza como uma ferramenta única no âmbito da saúde, uma vez que consolida as pesquisas disponíveis sobre determinado tema, caracterizando-se em um método de pesquisa que permite a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (Souza, Silva e Carvalho, 2010).

Delimitação do estudo e banco de dados

Como tema norteador, formulou-se a seguinte questão: “Quais são os benefícios neurológicos do uso do canabidiol no tratamento do acidente vascular cerebral?”, estruturada com base na estratégia PICO: participantes; intervenção; comparação e desfecho (“outcomes”). A pesquisa foi desenvolvida a partir do levantamento de informações na literatura científica no portal da BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e constituiu-se por publicações indexadas das seguintes bases de dados: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line*), PUBMED (*National Library of Medicine's - NLM*) e Google Acadêmico (*Scholar Google*).

Critérios de inclusão e de exclusão

A busca foi realizada utilizando a terminologia em saúde consultada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/Bireme) e mediante o uso do operador booleano *AND* entre os termos: Cannabidiol, Stroke, Neuroprotective Agents. Foram incluídos estudos disponíveis na íntegra de forma gratuita, nos idiomas inglês, espanhol e português e com recorte temporal de 2014 a 2024 (últimos 10 anos, em virtude da escassez de literatura por

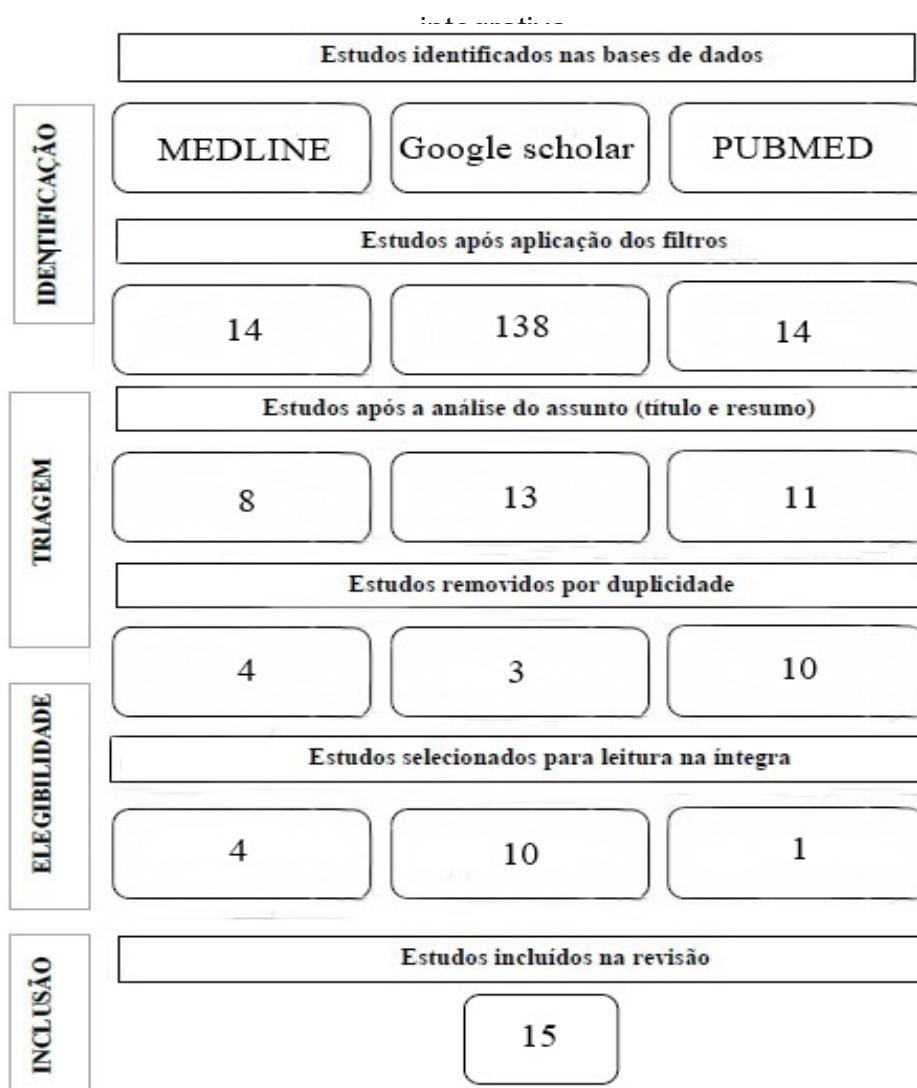
se tratar de um tema inovador e pouco discutido).

Estudos duplicados e estudos que não abordaram a temática foram excluídos da pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, e após a leitura dos títulos e resumos dos estudos, foram selecionados artigos que atendiam a questão norteadora e se adequaram ao objetivo da pesquisa. Assim, ao final foram selecionados 15 artigos como base para as discussões e resultados.

Coleta, seleção e análise dos dados

O estudo utilizou uma maneira de projeção prévia para o desenvolvimento do processo de seleção da pesquisa, sendo utilizado o Instrumento *Preferred Reporting Items Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher *et al.*, 2009), disponibilizado no ANEXO A. O fluxograma a seguir, expõe o processo da seleção.

Fluxograma 1 - Fluxograma de seleção dos estudos que compuseram a revisão



As informações foram coletadas mediante a leitura das publicações científicas que compõem a amostra, sendo dispostas em uma tabela contendo o detalhamento de cada estudo que compõem a revisão integrativa, seguida de um posterior agrupamento dos estudos em categorias temáticas para melhor análise e discussão dos estudos.

Aspectos éticos

O estudo em questão não necessitou de registro no sistema CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), estabelecido pela resolução nº 466/2012 - CNS (Conselho Nacional de Saúde), que dispõe sobre as normas e as diretrizes éticas de pesquisas envolvendo animais e seres humanos, haja vista se tratar de um pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A apreciação dos estudos e tabulação dos dados foram confeccionadas por meio de uma ferramenta adaptada, através do instrumento de coleta de dados validado por Ursi (2005), que aborda o título do artigo, autor(es)/ano de publicação, tipo de estudo e principais resultados, dispostos no Tabela 1. Mediante leitura rigorosa e catalogação dos estudos, foi obtida uma visão mais abrangente do tema trabalhado.

Tabela 1 - Caracterização dos estudos selecionados.

	Título do artigo	Autor (es)/ano	Tipo de estudo	Principais Resultados
1	Cannabidiol Exerts a Neuroprotective and Glia-Balancing Effect in the Subacute Phase of Stroke.	Meyer <i>et al.</i> , 2022	Estudo clínico randomizado	Os resultados mostraram que o tratamento com CBD diminuiu a ativação da microglia após a aplicação de CBD, apresentando propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antiapoptóticas no tecido neuronal em camundongos submetidos a condições isquêmicas.
2	Anti-excitotoxic effects of cannabidiol are partly mediated by enhancement of NCX2 and NCX3 expression in animal model of cerebral ischemia.	Khaksar; Bigdeli, 2017	Estudo clínico randomizado	Os resultados presentes indicam que a administração de cannabidiol causou uma redução notável no déficit neurológico, infarto, edema cerebral. A regulação positiva de proteínas dos trocadores Na ⁺ /Ca ²⁺ (NCXs) - NCX2 e NCX3 - em grupos que receberam cannabidiol.

3	Intra-cerebral cannabidiol infusion-induced neuroprotection is partly associated with the TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathway in transient focal cerebral ischaemia	Khaksar; Bigdeli, 2017	Estudo clínico randomizado	A administração de CBD causou uma redução significativa no infarto, edema cerebral e permeabilidade da Barreira Hemato-Encefálica. O CBD tem um efeito cerebroprotetor (em parte por meio da supressão de TNF- α , TNFR1 e NF- κ B) na lesão isquêmica.
4	Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke.	Ceprián <i>et al.</i> , 2017	Estudo clínico randomizado	A administração de CBD indicaram que o CBD reduziu a perda neuronal e a apoptose, e modulou a astrogliose e a proliferação e ativação microglial nos tecidos cerebrais de ratos neonatais. Além de proporcionar a melhora nas deficiências motoras, nos déficits de memória e comportamento.
5	Cannabidiol's Multifactorial Mechanisms Has Therapeutic Potential for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Review.	Henry <i>et al.</i> , 2023	Revisão da literatura	os efeitos anti-inflamatórios do CBD é o mecanismo terapêutico mais promissor, pois ele atua na regulação do cálcio e tem efeitos neuroprotetores contra a morte celular, excitotoxicidade e estresse oxidativo sendo benéficos aos pacientes gravemente doentes pós-ASH.
6	Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas	Flores; Zamin, 2017	Revisão bibliográfica	Os estudos mostram que o CBD induziu neuroproteção e possuiu propriedades antioxidantes e ant infamatórios em diferentes modelos de citotoxicidade, estresse oxidativo e neurodegeneração, funcionando como um importante agente terapêutco no tratamento, na prevenção e na reversão de lesões oriundas de doenças neurodegeneratvas.
7	Neuroplasticidade na reabilitação de pacientes acometidos por AVC espástico.	Zilli; Lima; Kholer, 2014	Revisão integrativa	Observou-se que mecanismos que estimulem a neuroplasticidade traz benefícios para a reabilitação de pacientes acometidos por AVC espástico, além de promover a recuperação da funcionalidade e independência motora.
8	A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC:CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity.	Marinelli <i>et al.</i> , 2017	Estudo clínico randomizado	Detectou-se uma redução significativa do reflexo de estiramento nos indivíduos que usaram Sativex, demonstrando que o composto é útil na redução da espasticidade em sobreviventes de AVC.

9	Dor Central e Acidente Vascular Cerebral: Uma Breve Revisão Narrativa.	Ramos; Pina, 2021	Revisão integrativa	A DC é um sequela de um AVC que tem um impacto importante na qualidade de vida dos doentes, sendo fundamental o adequado tratamento que inclui fármacos como antidepressivos e anticonvulsivantes, bem como uma abordagem não farmacológica adjuvante.
10	Effect of medical Cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease.	Shohet <i>et al.</i> , 2017	Estudo quantitativo	As funções motoras e sintomas de dor foram diminuídas após o uso do Canabidiol nos pacientes pesquisados.
11	Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com AVC isquêmico submetidos a terapia trombolítica: uma revisão integrativa	Roxa <i>et al.</i> , 2021	Revisão integrativa	Percebeu-se que os principais fatores de risco para um AVC são: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, cardiopatias e o tabagismo. Também identificou-se que há a presença de inúmeras convulsões após um AVC, que podem diminuir a qualidade de vida dos pacientes e podem ser controladas e reduzidas por meio da utilização de extratos de CBD.
12	Canabinoides para tratamento de epilepsia em crianças	Trindade <i>et al.</i> , 2017	Estudo documental	O canabidiol reduz significativamente a quantidade e duração das convulsões proporcionando mais segurança e qualidade de vida aos pacientes.
13	O risco cardiovascular em pacientes com doença inflamatória intestinal.	Gonçalves; Nunes, 2019.	Revisão integrativa	A doença inflamatória intestinal (DII) é diagnosticada em diversos pacientes que tiveram AVC. Além disso, afirmam que a DII tem uma ligação direta com a formação de tromboembolismo venoso, doença arterial coronariana e o AVC. Destacam que os canabinoides podem ser um aliado no tratamento da DII mediante a atuação desses compostos no alívio dos sintomas da DII.
14	Canabinóides medicinais orais para aliviar a carga de sintomas nos cuidados paliativos de pacientes com câncer avançado.	Hardy <i>et al.</i> , (2020)	Ensaio clínico randomizado	Observou-se que a utilização do canabidiol aliviou dos sintomas dos pacientes: melhora da sensação de dor, diarreia e os níveis de apetite.

15	Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD).	Good <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico randomizado	Percebeu-se que a combinação de tetrahydrocannabinol e cannabidiol contribui para a manutenção e a higiene do sono dos pacientes.
----	---	---------------------------	----------------------------	---

Fonte: Autoria própria, 2025.

O levantamento e análise dos artigos que compuseram este estudo permitiu a construção de duas categorias temáticas sendo elas: Benefícios fisiológicos e bioquímicos do CBD no tecido cerebral no pós-AVC e Benefícios do CBD na qualidade de vida dos pacientes no pós-AVC.

Os estudos que integram as respectivas categorias foram organizados levando em consideração seus objetivos e similaridades conceituais, de tal modo que a leitura e as novas interpretações compuseram uma relação lógica e coerente entre os diferentes pontos de vista apresentados em cada trabalho. Trata-se, portanto, de uma interpretação aberta a novas discussões, cuja finalidade é ampliar o debate sobre a problemática levantada.

Benefícios fisiológicos e bioquímicos do CBD no tecido cerebral no pós-AVC

O processo inflamatório cerebral no AVC envolve a ativação de células glias e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e enzimas inflamatórias, como a ciclooxigenase-2 (COX-2) e a óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), as quais ampliam a lesão cerebral por meio da liberação de moléculas pró-inflamatórias e radicais livres. Evidências do estudo de Khaksar e Bigdeli (2017) sugere que o cannabidiol reduz significativamente a área do infarto e o edema cerebral, bem como inibe a atividade dessas enzimas inflamatórias, em um ensaio clínico com camundongos com isquemia cerebral focal transitória.

Em um estudo pré-clínico com animais demonstrou que o CBD age diretamente na neuroproteção contra danos cerebrais agudos e crônicos em diferentes estágios e espécies de desenvolvimento em animais por meio da modulação da neuroinflamação. O CBD demonstrou ser protetor no córtex neuronal mediante a redução da liberação, pela micróglia ou pelos astrócitos, de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral- α e interleucina-1 β) e a mitigação da neurotoxicidade do neurotransmissor glutamato (mediador não citocina da inflamação intimamente relacionado aos processos de excitotoxicidade e neurodegeneração) no pós-AVC (Meyer *et al.*, 2022).

O cérebro precisa de oxigênio e glicose (ATP) constantes para sobreviver, entretanto, quando o suprimento de sangue é interrompido após isquemia cerebral, ocorre uma cascata de eventos consecutivos, devido à falta de ATP. Entre as consequências fisiopatológicas da isquemia cerebral, o estresse oxidativo, a peroxidação lipídica e os danos ao DNA são considerados os gatilhos mais importantes da apoptose e a consequente necrose tecidual. No estudo de Meyer *et al.*, 2022, foi observado que com a administração de canabidiol reduziu-se o dano necrótico e apoptótico, por meio da inativação de caspases (enzimas envolvidas na apoptose), verificados nos cortes teciduais do encéfalo em camundongos recém-nascidos e em ratos que foram submetidos a falta de oxigênio.

Outro benefício do canabidiol é a regulação do fluxo sanguíneo, mediante a indução do relaxamento dos vasos sanguíneos cerebrais, o que auxilia na correção das disfunções hemodinâmicas que comumente ocorrem após um AVC isquêmico. Este efeito vasodilatador pode aumentar o fluxo sanguíneo, ajudando a restaurar o fornecimento de oxigênio e de nutrientes às áreas afetadas do cérebro. Ademais, ao reduzir a inflamação, o CBD, pode ajudar a manter a permeabilidade vascular e prevenir colapsos circulatórios que poderiam agravar a lesão cerebral (Henry *et al.*, 2023).

Flores e Zamin (2017), elucida que a isquemia cerebral provoca um aumento o estresse oxidativo, onde a produção descontrolada de radicais livres, como as Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), exacerba o dano neuronal. No estudo também é esclarecido que o canabidiol, devido às suas propriedades antioxidantes, pode neutralizar esses radicais livres e reduzir o dano oxidativo às células cerebrais.

No estudo de Ceprián *et al.* (2017), foi constatado que a administração de CBD promoveu a neurogênese (mediante a indução da proliferação e ativação microglial, além da expressão de fatores neurotróficos que promovem a formação de novas sinapses) e reduziu a neurodegeneração (diminuiu-se a astrogliose e a perda neuronal por apoptose). Além disso observou-se também que o CBD proporcionou melhora nas deficiências motoras, nos déficits de memória e comportamento, induzindo e fomentando a neuroplasticidade no tecido cerebral de ratos neonatais.

Durante um AVC, ocorrem alterações na estrutura e na função da Barreira Hemato-Encefálica (BHE), frequentemente resultando em aumento de permeabilidade. Essa ruptura da BHE permite a entrada de substâncias neurotóxicas e células imunes na matriz neurológica, exacerbando a inflamação e aumentando o risco de danos neurais adicionais. O canabidiol tem mostrado propriedades que podem ajudar a estabilizar e restaurar a função da BHE, limitando a extensão da lesão subsequente (Khaksar; Bigdeli, 2017).

Benefícios do CBD na qualidade de vida dos pacientes no pós -AVC

Os pacientes que sofrem AVC correm o risco da espasticidade, condição essa que leva o indivíduo a episódios de movimentos involuntários constantes devido ao dano no

sistema nervoso central (Zilli; Lima; Kholer, 2014). No estudo de Marinelli *et al* (2017), é demonstrado que após a utilização terapêutica do composto Sativex, derivado da maconha, por pacientes que sofrem de espasticidade, foram identificadas melhorias nos movimentos involuntários. Após 12 meses de estudos, os indivíduos que receberam o insumo, apresentaram melhora “nas escalas objetivas de mensuração da espasticidade”, demonstrando positividade no tratamento de uma seqüela do sistema nervoso.

Ramos e Pina (2021), afirmam que uma outra seqüela neurológica muito comum nos pacientes acometidos pelo AVC é a dor neuropática central, que inicia no sistema nervoso central alguns dias após o acidente vascular cerebral. A síndrome pode gerar dor em todo o corpo levando o paciente ao sofrimento constante. No estudo de Shohet *et al.* (2017), as funções motoras foram melhoradas e os sintomas de dor foram diminuídos após o uso do canabidiol nas amostras pesquisadas. Os pacientes sofriam com a baixa da qualidade de vida antes da implementação do estudo, mas com a melhora dos determinantes, os questionários de classificação de dor e escala visual analógica e escala Unified PD Rating demonstraram êxito nas atividades diárias, considerando o insumo benéfico nesse segmento.

O AVC hemorrágico pode causar às vítimas inúmeras convulsões diárias devido à isquemia das células nervosas e pela hemorragia cerebral, como encontrado na literatura. Essas convulsões podem diminuir a qualidade de vida dos pacientes por acontecerem constantemente (Roxa *et al.*, 2021). No estudo de Trindade (2017), o cannabidiol pode reduzir as convulsões levando mais segurança e qualidade de vida tanto em adultos como em crianças que resistiram ao tratamento com medicações padronizadas.

A doença inflamatória intestinal (DII) é diagnosticada em diversos pacientes que tiveram AVC ou se encontram na linha de risco. De acordo com o estudo de Gonçalves e Nunes (2019), a patologia crônica prejudica as funções naturais intestinais e sistêmicas que pode ser encontrada na literatura como fator de predisposição de AVC, doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Os autores afirmam ainda que a DII tem uma ligação direta com a formação de tromboembolismo venoso, doença arterial coronariana e o AVC.

Para Hardy *et al.*, (2020) o Canabidiol melhora a sensação de dor, diarreia e os níveis de apetite, pois os canabinóides exógenos elevam a sensação de bem-estar dos sintomas citados acima. Os autores também citam, que a substância pode atuar como um anti-inflamatório em portadores de DII, considerada benéfica para a qualidade de vida das amostras analisadas.

A presença de insônia é relatada em alguns pacientes que sofreram AVC; o acometimento causa distúrbio no sono, podendo acarretar demais patologias e utilização de mais medicamentos para a melhora na qualidade de vida. A combinação de tetrahydrocannabinol e canabidiol pode contribuir para a manutenção do sono, pois as amostras analisadas apresentaram maior sonolência, afirmando que a união dos dois compostos pode contribuir para a higiene do sono (Good *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Conclui-se que, através da literatura, encontram-se evidências claras que o uso do Canabidiol no tratamento das sequelas causadas pelo Acidente Vascular Cerebral, colabora para a redução da lesão cerebral, dos déficits cognitivos e motores, bem como na melhora do quadro neurológico e da qualidade de vida dos pacientes em diversos aspectos, destacando-se como uma terapêutica complementar ao manejo convencional.

Foi possível constatar em meio às análises que há uma escassez de estudos que analisam exclusivamente os benefícios do Canabidiol relacionado ao acidente vascular cerebral. É possível concluir também que, ainda há muito a ser estudado no âmbito do Canabidiol e à saúde, respeitando as leis nacionais e os conceitos científicos, sendo essencial colocar o assunto em pauta, principalmente, em um país onde há números alarmantes de casos de AVC anualmente.

Portanto, apesar dos efeitos benéficos que auxiliam na recuperação funcional dos pacientes e na proteção de danos adicionais ao tecido neuronal, a aplicação clínica do CBD no contexto do AVC ainda enfrenta diversos obstáculos, especialmente, a acessibilidade devido ao alto custo financeiro do composto e o grande tabu social imposto sobre a substância, por ser derivada de uma droga criminalizada no país. Outrossim, há uma demanda urgente por ensaios clínicos robustos e de longo prazo que possam oferecer evidências conclusivas sobre a segurança, eficácia e dosagem ideal do CBD para a finalidade terapêutica.

REFERÊNCIAS

ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H. **Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp.** I. J. Am. Chem. Soc., v. 62, n. 1, p.196-200, 1940.

AL-GHEZI, Z. Z. *et al.* **Combination of Cannabinoids, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, Ameliorates Experimental Multiple Sclerosis by Suppressing Neuroinflammation Through Regulation of miRNA-Mediated Signaling Pathways.** Frontiers in immunology, v. 10, p. 1921, 2019. DOI:10.3389/fimmu.2019.01921

ALMEIDA, A. N. B. *et al.* **Fisiopatologia do sangramento cerebral: entendendo o AVC hemorrágico.** CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES, v. 17, n. 8, p. e9192, 2024. Doi: <https://doi.org/10.55905/revconv.17n.8-072>.

ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J. F.; GUERRIERO, G. **Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules.** Front Plant Sci. fev. 2016. DOI: 10.3389/fpls.2016.00019.

BASAVARAJAPPA, Balapal S. **Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism.** Protein and peptide letters, v. 14, n. 3, p. 237-246, 2007.

BOTELHO, T. S., NETO, C. D. M., DE ARAÚJO, F. L. C., & DE ASSIS, S. C. **Epidemiologia**

do acidente vascular cerebral no Brasil. Revista Temas em Saúde, v. 16, n. 2, p. 361-377, 2016.

BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do acidente vascular cerebral isquêmico agudo.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/> . Acesso em: 04 nov. 2024.

BRUCKI, Sonia M. D. *et al.* **Cannabinoids in neurology - Brazilian Academy of Neurology.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150041>.

CABRAL, N. L. **Epidemiologia e impacto da doença cerebrovascular no Brasil e no mundo.** Com Ciência, Campinas, n. 109, 2009.

CANUTO, M. Â. DE O.; NOGUEIRA, L. T.; ARAÚJO, T. M. E. DE .. **Qualidade de vida relacionada à saúde de pessoas após acidente vascular cerebral.** Acta Paulista de Enfermagem, v. 29, n. 3, p. 245–252, maio 2016.

CARDOSO, J. M. G. *et al.* **Principais estratégias de manejo no tratamento do AVC (isquêmico e hemorrágico).** Zenodo, 2024. DOI: 10.5281/ZENODO.12943548.

CARLINI, Elisaldo Araújo. **A história da maconha no Brasil.** Jornal brasileiro de psiquiatria, v. 55, p. 314-317, 2006.

CEPRIÁN, M. *et al.* **Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke.** Neuropharmacology, v. 116, p. 151–159, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.12.017>

CHAVES, M. L. **Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco.** Rev Bras Hipertens, v. 7, n.4, p. 372-82, 2000.

CHAYASIRISOBHON, S. **Mecanismos de ação e farmacocinética da Cannabis.** Perm J. v. 25, p. 1-3, dez. 2020. DOI: 10.7812/TPP/19.200. PMID: 33635755; PMCID: PMC8803256.

CHOI, S. H., MOU, Y., SILVA, A. C. **Cannabis and Cannabinoid Biology in Stroke.** Stroke, v. 50, n. 9, pag. 2640–2645, 2019. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023587

CONTE, A. *et al.* **Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: A neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis.** European Journal of Pain, v. 13, n. 5, p.472-477, 2009.

DOS REIS ROSAFRANCO, Graziella; SMID, Scott; VIEGAS, Cláudio. **Phytocannabinoids: general aspects and pharmacological potential in neurodegenerative diseases.** Current Neuropharmacology, v. 19, n. 4, p. 449- 464, 2021.

FAUSTINO, Layra D□andrea; DE OLIVEIRA, Renata Beatriz Magalhães; PIRES, Mateus Germano; DALL□ACQUA, Deusilene Souza Vieira. **Uma reflexão acerca do uso de**

extratos de canabinóides como terapia complementar no tratamento de esclerose múltipla. Revista ft, v. 28, n. 136, 2024. DOI:10.5281/zenodo.12753155

FLORES, L. E., & ZAMIN, L. L. **Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas.** Revista De Ciências Médicas e Biológicas, v. 16, n. 2, p. p. 224-229, 2017. DOI: <https://doi.org/10.9771/CMBIO.V16I2.20568>

FONSECA, B. M. *et al.* **O Sistema Endocanabinóide-uma perspectiva terapêutica.** Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.

GAGLIARDI, Rubens J.; TAKAYANAGUI, Osvaldo M. **Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia.** 2ª edição, Rio de Janeiro. Elsevier, 2019.

GILES, M. F., & ROTHWELL, P. M. **Measuring the prevalence of stroke.** Neuroepidemiology, v. 4, n. 30, 2008, p. 205-206. DOI: 10.1159/000126913

GODOY-MATOS, Amélio F., *et al.* **O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, p. 390-399, 2006.

GONÇALVES, P.D; NUNES, C.P. **O risco cardiovascular em pacientes com doença inflamatória intestinal.** Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, Vol. 1. N. 1, 2019.

GONTIJO, Érika Cardoso *et al.* **Canabidiol e suas aplicações terapêuticas.** Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres, v. 5, n. 1, 2016.

GOOD, P. *et al.* **Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD).** BMC, v. 14, n. 7, 2019.

GURIAN, A. O. V. *et al.* **Métodos de tratamento integrados no cuidados das doenças cardiovasculares: a importância das prevenção primária e secundária.** Epitaya, p. 121–146, 2024. Doi: <https://doi.org/10.47879/ed.ep.2024479p121>.

HARDY, J. *et al.* **Canabinóides medicinais orais para aliviar a carga de sintomas nos cuidados paliativos de pacientes com câncer avançado.** Ensaios, v. 21, n. 1, p. 611, 2020.

HASHIMOTODANI, Y.; OHNO-SHOSAKU, T.; KANO, M. **Endocannabinoids and Synaptic Function in the CNS.** The Neuroscientist, v. 13, n. 2, p.127-137, 2007.

HENRY, N., FRASER, J. F., CHAPPELL, J., LANGLEY, T., & ROBERTS, J. M. **Cannabidiol's Multifactorial Mechanisms Has Therapeutic Potential for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Review.** Translational stroke research, v. 14 n. 3, p. 283–296, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12975-022-01080-x>

HIDDING, U. *et al.* **Therapeutic use of medical *Cannabis* in neurological diseases: a clinical update.** Journal of neural transmission, v. 131, n. 2, p. 117-126, 2024. DOI:10.1007/s00702-023-02719-1

JONES, É.; VLACHOU, S. **A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment.** Molecules, v. 25, n. 21, p. 4930, out. 2020. DOI: 10.3390/molecules25214930.

KATZ, B. S., MCMULLAN, J. T., SUCHAREW, H., ADEOYE, O., & BRODERICK, J. P.. **Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale.** American Heart Association, Stroke, v. 46, n. 6, p. 1508-1512, 2015. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.008804

KELES, H. O. *et al.* **Usando espectroscopia funcional no infravermelho próximo para medir os efeitos do Delta 9-tetrahydrocannabinol na atividade pré-frontal e memória de trabalho em usuários de *Cannabis*.** Frontiers in Human Neuroscience, v. 11, n. 488, 2017. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00488.

KHAKSAR, S., & BIGDELI, M. R. **Anti-excitotoxic effects of cannabidiol are partly mediated by enhancement of NCX2 and NCX3 expression in animal model of cerebral ischemia.** European journal of pharmacology, v. 794, p. 270–279, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.011>

KHAKSAR, S., BIGDELI, M. R. **Intra-cerebral cannabidiol infusion-induced neuroprotection is partly associated with the TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathway in transient focal cerebral ischaemia.** Brain injury, v. 31, n. 13-14, p. 1932–1943, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1358397>

KREITZER, F. R; STELLA, N. **The therapeutic potential of novel cannabinoid receptors.** Pharmacology & Therapeutics, v. 122, n. 2, p.83-96, 2009.

LATA H. *et al.* **Micropropagation of *Cannabis sativa* L. - Na Update.** In: Chandra S., Lata H., EISohly M. (eds) *Cannabis sativa* L. – Botany and Biotechnology. v.3, n.15. Abr. 2021.

LEONELLI, M *et al.* **Developmental expression of cannabinoid receptors in the chick retinotectal system.** Developmental Brain Research, v. 156, n. 2, p.176-182, 2005.

LOPES, R. P. *et al.* **Ischemic stroke with unknown onset of symptoms: current scenario and perspectives for the future.** Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 80, n. 12, p. 1262–1273, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-00421755342>.

LOWE, H. *et al.* **The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases.** International journal of molecular sciences, v. 22, n. 17, p. 9472, 2021. DOI:10.3390/ijms22179472

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. **An introduction to the endogenous cannabinoid system.** *Biological psychiatry*, v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016.

MANIVA, S.J C.F *et al.* **Educational technologies for health education on stroke: na integrative review.** *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, n. suppl 4, p. 1724–1731, 2018.

MARIANELLI, M.; MARIANELLI, C.; LACERDA NETO, T. P. L. **Principais fatores de risco do AVC isquêmico: Uma abordagem descritiva.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 19679–19690, 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n6-344

MARINELLI L, BALESTRINO M, MORI L, *et al.* **A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC:CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity.** *BMJ Open*, v.7, e016843, 2017; DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016843

MARQUES, C. V. *et al.* **Intervenção farmacêutica na prevenção do Acidente Vascular Cerebral.** *Referências Em Saúde Do Centro Universitário Estácio De Goiás*, v. 3, n. 1, p. 90–96, 2020. Disponível em: <https://estacio.periodicoscientificos.com.br/index.php/rrsfesgo/article/view/203>.

MECHOULAM, R., & HANUS, L. **Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects.** *Chemistry and physics of lipids*, v. 121, n.1, p. 35-43, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(02\)00144-5](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(02)00144-5)

MEYER, E., RIEDER, P., GOBBO, D., CANDIDO, G., SCHELLER, A., DE OLIVEIRA, R., & KIRCHHOFF, F. **Cannabidiol Exerts a Neuroprotective and Glia-Balancing Effect in the Subacute Phase of Stroke.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232112886>

MONTECUCCO, F; MARZO, V. **At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction.** *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 33, n. 6, p.331-340, 2012.

MOREIRA, E.; PIRES, I. **A importância terapêutica do AVC.** *Proceedings of Research and Practice in Allied and Environmental Health*, 2023. DOI:10.26537/PRPAEH.V1I4.5609.

NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine). **The health effects of Cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research.** Washington, DC: The National Academies Press, 2017.

OLIVEIRA, H.C. NOTA TÉCNICA Nº 02/2015. **O Uso da Substância Canabidiol (CBD) para o tratamento da Epilepsia em crianças.** Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/3267748241_Cannabis_no_tratamento_da_epilepsia.

OLIVEIRA, J. I. A. *et al.* **Atendimento a pacientes com acidente vascular cerebral (avc):**

identificação rápida e manejo inicial. Periódicos Brasil. Pesquisa Científica, v. 3, n. 2, p. 309-317, 2024. Doi: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.73>.

OLIVEIRA, Leandro Jorge Nunes de Carvalho. **Sistema endocanabinóide e neuroproteção no sistema nervoso central.** 2009.

PACHER, Pál; BÁTKAI, Sándor; KUNOS, Jorge. **O sistema endocanabinóide como alvo emergente da farmacoterapia.** Revisões farmacológicas, v. 58, n. 3, pág. 389-462, 2006.

RAMOS, J. A. *et al.* **Exposure to cannabinoids in the development of endogenous cannabinoid system.** Neurotox Res, v. 4, n. 4, p.363-372, 2002.

RAMOS, M.S; PINA, P.R. **Dor Central e Acidente Vascular Cerebral: Uma Breve Revisão Narrativa.** RPMI [Internet]. 18 de Junho de 2021.

RIBEIRO, Rayssa Gabrielly Bandeira *et al.* **Fisiopatologia e manifestações clínicas do acidente vascular cerebral: uma revisão narrativa.** A.R International Health Beacon Journal (ISSN 2966-2168), [S. l.], v. 1, n. 4, p. 147–160, 2024. Disponível em: <https://healthbeaconjournal.com/index.php/ihbj/article/view/32>.

RODRIGUEZ, M.S; SANTANA, L.F; GALVÃO, I.M. **Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do AVC isquêmico: uma abordagem descritiva.** Rev Med (São Paulo). Jul.-set.; v. 96, n. 3, p. 187-92, 2017.

ROXA, G. N. *et al.* **Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com avc isquêmico submetidos a terapia trombolítica: Uma Revisão Integrativa.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.1, p.7341-7351, Jan. 2021.

SCHUBART, C. *et al.* **Cannabidiol as a potential treatment for psychosis.** European Neuropsychopharmacology, v. 24, n. 1, p.51-64, 2014.

SHOHET, A. *et al.* **Effect of medical Cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease.** European journal of pain, v. 21, n. 3, p. 486–493, Mar. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.942>

SILVA, F. M. S.; DE OLIVEIRA, E. M. F. **Comparação dos métodos de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) para o diagnóstico de acidente vascular encefálico.** Revista Enfermagem Contemporânea, Salvador, Brasil, v. 6, n. 1, p. 81-89, 2017. DOI: 10.17267/2317-3378rec.v6i1.1258.

SILVA, R. C. S.; CARMO, M. S. **Acidente Vascular Cerebral: Fisiopatologia e o papel da atenção primária a saúde.** Revista De Estudos Multidisciplinares UNDB, v. 3, n. 3, 2023. Disponível em: <https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/170>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE AVC (SBAVC). **Acidente Vascular Cerebral. O que é o AVC ?.** Disponível em: <https://avc.org.br/pacientes/acidente-vascular-cerebral/>. Acesso em: 04 nov. 2024.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. **Integrative Review: What Is It? How to Do It?** Einstein (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010.

STELT, M. D; MARZO, V. **Cannabinoid Receptors and Their Role in Neuroprotection.** Nmm, v. 7, n. 1-2, p.037-050, 2005.

TAGLIAFERRO, P *et al.* **Neuronal cytoskeleton and synaptic densities are altered after a chronic treatment with the cannabinoid receptor agonist WIN 55212-2.** Brain Research, v. 1085, n. 1, p.163-176, 2006.

TAMBARA, E. M.. **Diretrizes para atendimento pré-hospitalar no acidente vascular encefálico.** In: Cavalcante IL, Cantinho FAF, Assad AR, rganizadores. Medicina perioperatória. Rio de Janeiro: SAERJ; 2006. p. 77-83.

TRINDADE, A. L. R. *et al.* **Canabinoides para tratamento de epilepsia em crianças.** Unit Universidade Tiradentes, p.1-2, 9-12 de maio de 2017. Disponível em: <https://eventos.set.edu.br/index.php/cie/article/download/6115/2125>.

ULLMANN, C. A. *et al.* **Manejo do avc hemorrágico: opções de tratamento e cuidados.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 7, p. 3011–3017, 2024. Doi: <https://doi.org/10.36557/26748169.2024v6n7p3011-3017>.

URSI, E.S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. [dissertação].** Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2005.

ZILLI, F., LIMA, C. B. A. DE, & KOHLER, M. C. **Neuroplasticidade na reabilitação de pacientes acometidos por AVC espástico.** Revista De Terapia Ocupacional Da Universidade De São Paulo, 25(3), 317-322. 2014.

ZUARDI, A W. **Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 30, n. 3, p.271-280, 2008.

ZUARDI, A W. **Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 30, n. 3, p.271-280, 2008.