

Fitocannabinoides Derivados de *Cannabis sativa* na Psoríase: Efeitos Sobre Inflamação e Hiperproliferação Epidérmica

Phytocannabinoids Derived from *Cannabis sativa* in Psoriasis: Effects on Inflammation and Epidermal Hyperproliferation

Fitocannabinoides de *Cannabis sativa* en la Psoriasis: Efectos Sobre Inflamación e Hiperproliferación Epidérmica

RESUMO

Objetivo: Analisar criticamente os efeitos dos fitocannabinoides derivados de *Cannabis sativa* sobre a inflamação e a hiperproliferação epidérmica na psoríase. **Método:** Realizou-se revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE e PubMed Central, complementadas por rastreamento manual das referências dos estudos selecionados, abrangendo publicações de 2016 a 2026, com prioridade para o período de 2021 a 2026 e inclusão excepcional de um estudo seminal anterior. Foram selecionados estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos relacionados aos mecanismos moleculares, à resposta inflamatória e à homeostase epidérmica. **Resultados:** O canabidiol, composto mais investigado, modula receptores canabinoides e alvos não clássicos, atenua as vias NF- κ B e JAK/STAT, reduz mediadores do eixo IL-23/IL-17 e exerce efeitos antiproliferativos, antioxidantes e favoráveis à diferenciação terminal. Contudo, predominam evidências experimentais, enquanto os estudos clínicos permanecem escassos, heterogêneos e demonstram benefícios discretos. **Conclusão:** Os fitocannabinoides apresentam potencial terapêutico, mas sua aplicação clínica requer ensaios controlados, com formulações padronizadas, biomarcadores teciduais e avaliação prolongada da eficácia e da segurança.

DESCRIPTORES: Psoríase; Canabinoides; Canabidiol; Inflamação; Proliferação de Células.

ABSTRACT

Objective: To critically analyze the effects of *Cannabis sativa*-derived phytocannabinoids on inflammation and epidermal hyperproliferation in psoriasis. **Method:** An integrative literature review was conducted through searches in the PubMed/MEDLINE and PubMed Central databases, complemented by manual tracking of the reference lists of selected studies, covering publications from 2016 to 2026, prioritizing the 2021-2026 period and exceptionally including an earlier seminal study. *In vitro*, preclinical, and clinical studies addressing molecular mechanisms, inflammatory responses, and epidermal homeostasis were selected. **Results:** Cannabidiol, the most extensively investigated compound, modulates cannabinoid receptors and non-classical targets, attenuates NF- κ B and JAK/STAT signaling, reduces IL-23/IL-17 axis mediators, and exerts antiproliferative, antioxidant, and pro-differentiation effects. However, experimental evidence predominates, while clinical studies remain scarce, heterogeneous, and report only modest benefits. **Conclusion:** Phytocannabinoids show therapeutic potential, but their clinical application requires controlled trials using standardized formulations, tissue biomarkers, and long-term evaluation of efficacy and safety.

DESCRIPTORS: Psoriasis; Cannabinoids; Cannabidiol; Inflammation; Cell Proliferation.

RESUMEN

Objetivo: Analizar críticamente los efectos de los fitocannabinoides derivados de *Cannabis sativa* sobre la inflamación y la hiperproliferación epidérmica en la psoriasis. **Método:** Se realizó una revisión integradora de la literatura mediante búsquedas en las bases PubMed/MEDLINE y PubMed Central, complementadas con rastreo manual de las referencias de los estudios seleccionados, abarcando publicaciones de 2016 a 2026, priorizando el período 2021-2026 e incluyendo excepcionalmente un estudio seminal anterior. Se seleccionaron estudios *in vitro*, preclínicos y clínicos sobre mecanismos moleculares, respuesta inflamatoria y homeostasis epidérmica. **Resultados:** El cannabidiol, compuesto más investigado, modula receptores cannabinoides y objetivos no clásicos, atenúa las vías NF- κ B y JAK/STAT, reduce mediadores del eje IL-23/IL-17 y ejerce efectos antiproliferativos, antioxidantes y promotores de la diferenciación. Sin embargo, predominan las evidencias experimentales, mientras que los estudios clínicos son escasos, heterogéneos y muestran beneficios modestos. **Conclusión:** Los fitocannabinoides presentan potencial terapéutico, pero su aplicación clínica requiere ensayos controlados, con formulaciones estandarizadas, biomarcadores tisulares y evaluación prolongada de la eficacia y la seguridad.

DESCRIPTORES: Psoriasis; Cannabinoides; Cannabidiol; Inflamación; Proliferación Celular.

Mariana de Miranda Adverse

Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0933-2775>

Júlia Matos Guimarães

Graduanda em Medicina no Centro Universitário Euro-Americano (UNIEURO)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3652-8030>

Júlia Valena Paiva da Fonsêca

Graduanda em Medicina na Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1189-3003>

Evelynn Dalila do Nascimento Melo

Mestre pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8621-1171>**INTRODUÇÃO**

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, imunomediada e de expressão predominantemente cutânea, cuja fisiopatologia envolve complexa interação entre imunidade inata, resposta adaptativa e queratinócitos. A ativação do eixo interleucina-23/linfócitos T auxiliares 17 promove a produção de citocinas como interleucina-17, interleucina-22 e fator de necrose tumoral, perpetuando o recrutamento celular, a inflamação e a hiperproliferação epidérmica associada à diferenciação anormal dos queratinócitos^(1,2).

Nesse contexto, o sistema endocanabinoide cutâneo participa da regulação da resposta imunológica, da proliferação e diferenciação celulares, da integridade da barreira epidérmica e da homeostase redox. Seus componentes incluem endocanabinoides, enzimas metabólicas, receptores canabinoides CB1 e CB2 e alvos não canônicos, como GPR55, receptores ativados por proliferadores de peroxissoma e canais da família TRP. A capacidade dos fitocanabinoides de *Cannabis sativa* de modular esses alvos tem estimulado sua investigação em doenças dermatológicas inflamatórias^(3,4).

O canabidiol constitui o composto mais estudado, com resultados experimentais indicando efeitos sobre células imunológicas, citocinas pró-inflamatórias e vias como NF- κ B, MAPK e JAK2/STAT3. Em modelo murino de psoríase, sua aplicação reduziu inflamação, espessamento epidérmico e proliferação dos queratinócitos⁽⁵⁾. Outros fitocanabinoides, incluindo canabigerol, canabichromeno, canabinol e tetraidrocannabinol, também demonstraram ações anti-inflamatórias em queratinócitos, embora ainda predominem estudos indi-

Recebido em: 11/08/2026**Aprovado em:** 14/09/2026

retos e pré-clínicos⁽⁶⁾. No campo clínico, resultados favoráveis modestos com CBD tópico contrastam com a ausência de redução significativa da gravidade após administração oral, evidenciando limitações relacionadas à via de administração, à formulação e ao reduzido tamanho amostral^(7,8).

Diante disso, esta revisão objetiva analisar criticamente as evidências sobre os efeitos dos fitocanabinoides de *Cannabis sativa* na inflamação e na hiperproliferação epidérmica associadas à psoríase, considerando mecanismos moleculares, resultados pré-clínicos, aplicações clínicas e lacunas do conhecimento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo-analítico, desenvolvida com o objetivo de sintetizar criticamente as evidências sobre os efeitos dos fitocanabinoides derivados de *Cannabis sativa* na inflamação e na hiperproliferação epidérmica associadas à psoríase. A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE e PubMed Central, complementada pela consulta às páginas dos periódicos e pelo rastreamento manual das listas de referências dos estudos selecionados.

Foram empregados descritores do Medical Subject Headings e termos livres correspondentes a "Psoriasis", "Cannabis", "Cannabinoids", "Canabidiol", "Phytocannabinoids", "Keratinocytes", "Inflammation" e "Cell Proliferation". A estratégia principal de busca foi: ("psoriasis" OR "psoriatic") AND ("Cannabis sativa" OR "phytocannabinoid" OR "cannabinoids" OR "canabidiol" OR "CBD" OR "canabigerol"

OR "CBC" OR "cannabinol" OR "CBN" OR "cannabichromene" OR "CBC" OR "tetrahydrocannabivarin" OR "THCV") AND ("inflammation" OR "cytokines" OR "keratinocytes" OR "proliferation" OR "epidermal hyperplasia" OR "differentiation").

Foram incluídos artigos publicados entre 2016 e 2026, com prioridade analítica para o período de 2021 a 2026, nos idiomas inglês, português ou espanhol. Consideraram-se ensaios clínicos, estudos observacionais e pesquisas *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*, além de revisões utilizadas para contextualização teórica e identificação de estudos primários. Foram elegíveis trabalhos que investigaram fitocanabinoides na psoríase ou mecanismos diretamente relacionados à inflamação, à proliferação e à diferenciação de queratinócitos. Devido à escassez de evidências específicas sobre a hiperproliferação epidérmica, incluiu-se excepcionalmente um estudo de 2007, considerado referência mecanística fundadora para o tema.

Foram excluídos registros duplicados, resumos de eventos, editoriais, publicações sem revisão por pares, estudos exclusivamente sobre canabinoides sintéticos e trabalhos sem relação direta com os desfechos investigados. Protocolos de pesquisa foram considerados apenas para caracterizar investigações em andamento, sem inclusão de resultados. Após a leitura de títulos, resumos e textos completos, foram extraídos autoria, ano, fitocanabinoide estudado, desenho, modelo experimental, formulação, mecanismos, desfechos e limitações de cada estudo. Os achados foram organizados tematicamente e submetidos à síntese crítica, sem metanálise, em razão da heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos.

Por se tratar de uma revisão da literatura baseada em dados secundários já publicados, sem contato direto com seres humanos ou animais, o estudo não exigiu submissão a Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Bases moleculares da ação dos fitocannabinoides na pele psoriática

Na pele, o sistema endocanabinoide constitui uma rede homeostática formada pelos endocannabinoides anandamida e 2-araquidonoilglicerol, pelos receptores canabinoides CB1 e CB2 e por enzimas de síntese e degradação, como N-acilfosfatidiletanolamina-fosfolipase D, amida hidrolase de ácidos graxos, diacilglicerol lipase e monoacilglicerol lipase. Esses componentes estão presentes em queratinócitos, fibroblastos, células imunológicas e anexos cutâneos, nos quais regulam proliferação, diferenciação, integridade da barreira epidérmica, equilíbrio redox e produção de mediadores inflamatórios. Os fitocannabinoides de *Cannabis sativa* podem modificar essa rede por mecanismos dependentes e independentes de CB1 e CB2, fundamentando sua investigação na psoríase^(3,4).

Entre esses compostos, o canabidiol apresenta baixa afinidade direta pelos receptores canabinoides clássicos e exerce ações pleiotrópicas por meio de canais receptores de potencial transitório, GPR55, receptores ativados por proliferadores de peroxissoma e receptor de hidrocarbonetos arila, além de interferir no metabolismo dos endocannabinoides. Em queratinócitos e equivalentes epidérmicos, sua ativação do receptor de hidrocarbonetos arila aumentou a expressão de filagrina e involucrina e induziu os mediadores antioxidantes NRF2 e NQO1, demonstrando que seus efeitos ultrapassam a sinalização canabinoide clássica. Contudo, esse experimento não utilizou células psoriáticas, configurando evidência mecanística indireta⁽⁹⁾.

Os fitocannabinoides minoritários também apresentam perfis farmacológicos distintos. Em queratinócitos HaCaT, canabigerol, canabicromeno, tetraidrocanabivarina e ácido canabigerólico modificaram diferencialmente a expressão ou atividade de CB1, CB2, GPR55,

TRPV1, PPARs, FAAH e MAGL, além das concentrações de endocannabinoides e lipídios relacionados⁽¹⁰⁾. Posteriormente, esses compostos reduziram diferentes mediadores inflamatórios em queratinócitos estimulados por lipopolissacarídeo, com participação do sistema endocanabinoide e da via MAPK; entretanto, não houve supressão uniforme de todas as citocinas avaliadas⁽⁶⁾.

Resultados semelhantes foram observados com o canabinol, que aumentou a atividade de CB1 e TRPV1, modificou o metabolismo da anandamida e do 2-araquidonoilglicerol e reduziu IL-8, IL-12 e IL-31, enquanto elevou IL-10. A modulação de IL-31 mostrou-se dependente de TRPV1, reforçando a importância dos alvos não canônicos⁽¹¹⁾. Em outro estudo, extrato padronizado de *C. sativa* e suas frações lipofílicas inibiram NF- κ B e IL-8 em queratinócitos expostos ao TNF- α ; CBD, THC e CBG estiveram entre os componentes mais ativos. Embora os achados sejam compatíveis com contribuição conjunta do fitocomplexo, não demonstram definitivamente sinergismo entre seus constituintes⁽¹²⁾.

A origem celular parece influenciar essas respostas. Em queratinócitos de pacientes com psoríase, o CBD apresentou maior acúmulo intracelular e modificou fosfolipídios, receptores e mediadores endocannabinoides, mas seus efeitos não foram uniformemente protetores, sobretudo após exposição ultravioleta⁽¹³⁾.

Modulação da resposta inflamatória e repercussões clínicas

A inflamação psoriática resulta da interação persistente entre células dendríticas, linfócitos Th1 e Th17, neutrófilos e queratinócitos, sustentada principalmente pelos eixos IL-23/IL-17 e TNF- α . Estudos com células de pacientes indicam que o canabidiol (CBD) pode interferir em diferentes pontos dessa rede. Em células mononucleares do sangue periférico de indivíduos com psoríase, o CBD reduziu mediadores como TNF- α , IFN- γ , IL-19 e GM-CSF, limitou a migração de

monócitos e a maturação de células dendríticas, diminuiu a expressão de CD86 e favoreceu a diferenciação de macrófagos com perfil M2. Entretanto, foram avaliados somente quatro pacientes com psoríase, restringindo a validade externa dos resultados⁽²⁾.

Em outra investigação com células derivadas de pacientes, o CBD diminuiu a produção de IL-17 nas populações CD3+, Th e NKT e reduziu IFN- γ no compartimento CD3+. O mesmo padrão não ocorreu nas células de controles saudáveis, nas quais algumas populações produtoras de IFN- γ aumentaram após exposição ao CBD. Essa divergência sugere que a atividade imunomoduladora depende do estado inflamatório basal e não corresponde a uma imunossupressão uniforme⁽¹⁴⁾. Adicionalmente, o CBD reduziu a formação de armadilhas extracelulares por neutrófilos psoriáticos, processo implicado na amplificação da inflamação e na exposição de autoantígenos, embora o estudo tenha permanecido restrito ao ambiente *ex vivo*⁽¹⁵⁾.

Em modelo murino induzido por imiquimode, o CBD tópico reduziu o escore clínico, a espessura epidérmica e o infiltrado inflamatório. Molecularmente, houve inibição de IL-23R, JAK2 e STAT3 e diminuição da expressão de *Il1b*, *Il6*, *Il12b*, *Il17a*, *Il22* e *Tnf*. Esse estudo fornece uma conexão experimental entre imunomodulação e melhora do fenótipo psoriforme, mas o pequeno número de animais e as limitações inerentes ao modelo impedem extrapolação direta para pacientes⁽⁵⁾.

Na avaliação clínica, um ensaio duplo-cego e controlado utilizou desenho *split-body* em 51 pacientes, comparando pomada de CBD a 2,5% com placebo durante 12 semanas. O índice local de gravidade da psoríase favoreceu o CBD, com diferença estatisticamente significativa ao longo do acompanhamento, principalmente na descamação; contudo, a magnitude do benefício foi modesta e parte expressiva das placas permaneceu sem resposta. Casos de irritação ocorre-

ram bilateralmente, dificultando sua atribuição ao CBD ⁽⁷⁾. Em estudo cruzado, randomizado e simples-cego com 20 participantes, formulações tópicas contendo THC e CBD reduziram o PASI, mas o aparente desempenho superior da associação com extratos vegetais não pode ser atribuído aos fitocannabinoides, devido ao efeito confundidor da formulação poli-herbal ⁽¹⁶⁾.

Resultados favoráveis também foram descritos com pomada enriquecida com CBD e shampoo de amplo espectro. Entretanto, o primeiro estudo incluiu somente cinco pacientes com psoríase, sem grupo controle, enquanto o segundo reuniu participantes com psoríase do couro cabeludo e dermatite seborreica, utilizou múltiplos ingredientes e avaliou apenas 14 dias de tratamento. Portanto, esses achados apresentam elevada suscetibilidade a confundimento, efeito placebo e regressão à média ⁽¹⁷⁾.

Em contraste, ensaio duplo-cego controlado por placebo, com 28 pacientes tratados com CBD oral a 60 mg/dia, não identificou redução significativa do PASI. Foram observadas apenas melhoras transitórias no prurido e no tempo para início do sono, sem diferenças relevantes na ocorrência de eventos adversos ⁽⁸⁾. A discordância entre os estudos oral e tópico pode refletir diferenças de biodisponibilidade, veículo, concentração, gravidade clínica e desfechos, não demonstrando superioridade definitiva de uma via. O protocolo CanPatch pretende avaliar adesivo transdérmico predominantemente composto por CBD, mas, por não apresentar resultados, deve ser citado apenas como pesquisa em andamento ⁽¹⁸⁾.

Hiperproliferação, diferenciação e homeostase epidérmica

Na psoríase, a interação persistente entre citocinas inflamatórias e queratinócitos encurta o ciclo de renovação epidérmica, amplia a proliferação das camadas basal e suprabasal e desorganiza a diferenciação terminal. Como

consequência, observam-se acantose, paracratose e expressão aberrante de queratinas associadas ao estado hiperproliferativo. Portanto, a restauração da homeostase não depende apenas da redução da divisão celular, mas também da recuperação da diferenciação, da função de barreira e do equilíbrio entre sobrevivência e morte celular ⁽¹⁹⁾.

A evidência direta mais citada sobre fitocannabinoides e proliferação de queratinócitos permanece o estudo ⁽²⁰⁾, incluído nesta revisão como exceção histórica ao recorte temporal. Em queratinócitos humanos hiperproliferativos imortalizados por HPV-16, Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), canabinol (CBN) e canabigerol (CBG) inibiram a proliferação de maneira dependente da concentração, com valores de IC₅₀ aproximadamente entre 2,0 e 2,9 μ M. Os ensaios de integridade celular empregados pelos autores indicaram que o efeito não resultava simplesmente de citotoxicidade. Além disso, antagonistas de CB1, CB2 e TRPV1 não reverteram a inibição, sugerindo predominância de mecanismos não mediados pelos receptores canabinoides clássicos ⁽²⁰⁾. Achados mais recentes confirmam que o efeito antiproliferativo é dependente da concentração e do modelo experimental. Em análise suplementar realizada com queratinócitos HaCaT, o CBD reduziu a incorporação de BrdU somente em concentrações superiores a 15 μ M, com IC₅₀ próxima de 20 μ M; concentrações inferiores não alteraram significativamente a síntese de DNA ⁽²⁾.

No modelo murino de psoríase induzida por imiquimode, a aplicação tópica de CBD a 0,01% ou 0,1% reduziu a espessura epidérmica, a queratose e a hiperproliferação, paralelamente à melhora dos escores semelhantes ao PASI. Esses efeitos foram associados à inibição da sinalização IL-23R/JAK2/STAT3 e à redução da expressão de mediadores como *Il1b*, *Il6*, *Il17a*, *Il22* e *Tnf*. Como STAT3 participa tanto da resposta às citocinas quanto da proliferação e sobre-

vivência dos queratinócitos, sua inibição fornece uma ligação mecanística entre o controle inflamatório e a normalização da arquitetura epidérmica ⁽⁵⁾.

Além de limitar a proliferação, o CBD pode favorecer programas de diferenciação terminal. Em queratinócitos humanos e equivalentes epidérmicos tridimensionais, um dos estudos analisados ⁽⁹⁾ demonstrou que o CBD ativou o receptor de hidrocarbonetos arila (AhR), aumentou a expressão de filagrina e involucrina e elevou a razão transcricional OVOL1/OVOL2. Também foram induzidos NRF2, NQO1, CYP1A1 e o repressor de AhR, enquanto os equivalentes epidérmicos apresentaram camada granulosa mais evidente. O bloqueio farmacológico ou o silenciamento de AhR atenuou esses efeitos, sustentando a participação dos eixos AhR–OVOL1–filagrina e AhR–NRF2–NQO1. Esses achados sugerem que o CBD pode atuar como modulador pró-diferenciação e antioxidante, e não apenas como agente citostático. Todavia, os experimentos não utilizaram queratinócitos psoriáticos nem equivalentes expostos ao microambiente IL-17/IL-22/TNF- α , impossibilitando afirmar que a mesma resposta ocorra nas placas psoriáticas ⁽⁹⁾.

Estudos com queratinócitos primários de pacientes acrescentam uma dimensão metabólica à homeostase epidérmica. O CBD modificou fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfoetanolaminas ligadas a éter e esfingomielinas em queratinócitos psoriáticos irradiados com UVB, produzindo alterações relacionadas à organização da membrana e, em determinadas condições, à sinalização pró-apoptótica ⁽²¹⁾. Em outro estudo, seus efeitos sobre fosfolípidios, peroxidação lipídica e carga superficial diferiram entre células saudáveis e psoriáticas e também conforme a exposição à UVA ou UVB. Embora alguns parâmetros tenham se aproximado dos valores observados em células-controle, outras alterações foram mais intensas nas células dos pacientes ⁽²²⁾. Adicionalmente, o CBD reduziu a

atividade de metaloproteínas e normalizou parcialmente a relação MMP/TIMP e a expressão de fatores angiogênicos em queratinócitos psoriáticos irradiados com UVB ⁽²³⁾.

A formulação também influencia a exposição epidérmica. Em camundongos, nanopartículas lipídicas contendo CBD reduziram o escore PASI com maior intensidade que a emulsão de CBD livre, as nanopartículas sem CBD e o grupo não tratado. Nanopartículas marcadas com cumarina-6 apresentaram penetração localizada de aproximadamente 100 µm em pele de rato ⁽²⁴⁾. Entretanto, a distribuição do marcador fluorescente não equivale necessariamente à farmacocinética cutânea do CBD, e os próprios lipídios da formulação podem modificar a barreira e a resposta inflamatória.

Nos seres humanos, a correspondência entre melhora clínica e normalização epidérmica permanece indireta. Um ensaio *split-body* com 51 participantes e 108 pares de placas encontrou pequena redução do escore local de gravidade após 12 semanas de pomada com CBD a 2,5%, principalmente no componente descamação ⁽⁷⁾. Em contraste, um ensaio com 28 participantes não observou redução significativa do PASI com CBD oral em comparação ao placebo ⁽⁸⁾.

DISCUSSÃO

Em conjunto, os achados revisados sustentam a plausibilidade biológica dos fitocanabinóides, sobretudo do canabidiol, como moduladores de processos centrais da psoríase. A convergência de mecanismos dependentes e independentes dos receptores CB1 e CB2, incluindo GPR55, receptores ativados por proliferadores de peroxissoma, canais TRP e o receptor de hidrocarbonetos arila, indica que o efeito terapêutico potencial não se limita à sinalização canabinoide clássica, mas envolve uma rede regulatória mais ampla, já implicada na homeostase cutânea ^(3,4,9,10,12,15).

No plano inflamatório, a redução de mediadores do eixo IL-23/IL-17 e a inibição das vias NF-κB e JAK2/STAT3 observadas em diferentes modelos convergem com os principais alvos terapêuticos já validados para a psoríase, o que reforça a coerência mecanística dos achados ^(1,2,5,14). Entretanto, a resposta imunomoduladora não se mostrou uniforme: o efeito predominou em células de pacientes com psoríase e não se reproduziu, ou mesmo se inverteu, em células de indivíduos saudáveis, sugerindo que a ação do CBD depende do estado inflamatório basal do tecido, e não de uma supressão imunológica inespecífica ⁽¹⁴⁾. Essa dependência de contexto tem implicações relevantes para a extrapolação de achados obtidos em linhagens celulares não psoriáticas.

No compartimento epidérmico, os efeitos antiproliferativos e pró-diferenciação descritos reforçam a hipótese de que os fitocanabinóides atuam sobre dois pilares da fisiopatologia da psoríase, o excesso de proliferação e a diferenciação anômala, e não apenas sobre a resposta imune. Contudo, essas evidências dependem fortemente da concentração utilizada, da linhagem celular e da presença ou ausência de estímulo inflamatório concomitante, o que dificulta a definição de uma janela terapêutica segura e eficaz ^(9,20,21,22,23).

Já no plano clínico, o contraste entre os resultados obtidos com CBD tópico e oral é um dos achados mais relevantes desta revisão. Enquanto a formulação tópica associou-se a benefício estatisticamente significativo, porém modesto, sobre a descamação, a via oral não demonstrou redução do PASI, ainda que tenha melhorado desfechos secundários como prurido e sono ^(7,8). Essa discordância provavelmente reflete diferenças farmacocinéticas e de biodisponibilidade entre as vias de administração, além da elevada heterogeneidade metodológica entre os estudos clínicos disponíveis: amostras pequenas, ausência de grupo controle em alguns desenhos, formula-

ções poli-herbais com efeito confundidor e curto tempo de seguimento ^(6,16,17,18).

Essas limitações metodológicas, somadas à predominância de evidências *in vitro* e pré-clínicas sobre estudos clínicos, restringem a validade externa dos achados e impedem, no estágio atual, qualquer recomendação de uso rotineiro dos fitocanabinóides no tratamento da psoríase. Além disso, compostos minoritários como canabigerol, canabicromeno, canabinol e tetraidrocanabivarina permanecem substancialmente menos estudados do que o canabidiol, configurando uma lacuna relevante para investigações futuras ^(6,11). A ausência de formulações padronizadas, de biomarcadores teciduais validados e de dados farmacocinéticos consistentes representa, portanto, um obstáculo central à tradução clínica dessas evidências.

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão indicam que os fitocanabinóides derivados de *Cannabis sativa*, especialmente o canabidiol, apresentam plausibilidade biológica para modular processos centrais da fisiopatologia da psoríase, atuando tanto sobre a resposta inflamatória quanto sobre a hiperproliferação e a diferenciação anômala dos queratinócitos.

Contudo, essas evidências provêm majoritariamente de estudos *in vitro* e de modelos animais, e os poucos ensaios clínicos disponíveis mostram benefícios discretos e inconsistentes entre as vias tópica e oral. Assim, os fitocanabinóides constituem candidatos promissores à investigação, mas a evidência atual não sustenta sua incorporação rotineira ao tratamento da psoríase.

Recomenda-se a realização de ensaios clínicos maiores, com formulações padronizadas, biomarcadores teciduais, avaliação farmacocinética e seguimento prolongado, capazes de estabelecer com maior segurança a eficácia, a segurança e a aplicabilidade terapêutica dessa classe de compostos.

Referências

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-15.
2. Pagano C, Ciaglia E, Coppola L, Lopardo V, Raimondo A, Giuseppe M, et al. Cannabidiol exerts multitarget immunomodulatory effects on PBMCs from individuals with psoriasis vulgaris. *Front Immunol*. 2024;15:1373435.
3. Wroński A, Jarocka-Karpowicz I, Stasiewicz A, Skrzydlewska E. Phytocannabinoids in the pharmacotherapy of psoriasis. *Molecules*. 2023;28(3):1192.
4. Yoo EH, Lee JH. Cannabinoids and their receptors in skin diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16523.
5. Kim MS, Lee JH, Kim SW, Bang CH. Cannabidiol alleviates imiquimod-induced psoriasis by inhibiting JAK2-STAT3 in a mouse model. *Biomedicines*. 2024;12(9):2084.
6. Tortolani D, Di Meo C, Standoli S, Ciaramellano F, Kadhim S, Hsu E, et al. Rare phytocannabinoids exert anti-inflammatory effects on human keratinocytes via the endocannabinoid system and MAPK signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2721.
7. Puaratanaarunkon T, Sittisaksomjai S, Sivapornpan N, Pongcharoen P, Chakkavittumrong P, Ingkaninan K, et al. Topical cannabidiol-based treatment for psoriasis: a dual-centre randomized placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2022;36(9):e718-20.
8. Roongpisuthipong W, Klangjareonchai T, Kurathong S, Roongpisuthipong A. Efficacy and safety of cannabidiol oil in psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2026;37(1):2604448.
9. Jang Y, Jeong S, Mok BR, Son SJ, Ryu JS, Son WS, et al. Cannabidiol mediates epidermal terminal differentiation and redox homeostasis through aryl hydrocarbon receptor (AhR)-dependent signaling. *J Dermatol Sci*. 2023;109(2):61-70.
10. Di Meo C, Tortolani D, Standoli S, Angelucci CB, Fanti F, Leuti A, et al. Effects of rare phytocannabinoids on the endocannabinoid system of human keratinocytes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5430.
11. Di Meo C, Tortolani D, Standoli S, Ciaramellano F, Angelucci BC, Tisi A, et al. Cannabinol modulates the endocannabinoid system and shows TRPV1-mediated anti-inflammatory properties in human keratinocytes. *Biofactors*. 2025;51(1):e2122.
12. Fumagalli M, Martinelli G, Paladino G, Rossini N, Ciriello U, Nicolaci V, et al. Beyond cannabidiol: the contribution of Cannabis sativa phytocomplex to skin anti-inflammatory activity in human skin keratinocytes. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(5):647.
13. Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Wroński A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol effects on phospholipid metabolism in keratinocytes from patients with psoriasis vulgaris. *Biomolecules*. 2020;10(3):367.
14. Tsiogkas SG, Apostolopoulou K, Papagianni ED, Mavropoulos A, Dardiotis E, Zafiriou E, et al. Cannabidiol mediates in vitro attenuation of proinflammatory cytokine responses in psoriatic disease. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2024;9(1):134-46.
15. Wójcik P, Garley M, Wroński A, Jabłońska E, Skrzydlewska E. Cannabidiol modifies the formation of NETs in neutrophils of psoriatic patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6795.
16. Charoenying T, Lomwong K, Boonkrong P, Kruanamkam W. Therapeutic potential of topical cannabis for the treatment of psoriasis: a preliminary clinical evaluation of two different formulations. *J Curr Sci Technol*. 2024;14(1):6.
17. Vincenzi C, Tosti A. Efficacy and tolerability of a shampoo containing broad-spectrum cannabidiol in the treatment of scalp inflammation in patients with mild to moderate scalp psoriasis or seborrheic dermatitis. *Skin Appendage Disord*. 2020;6(6):355-61.
18. Sermasaksithorn P, Asawanonda P, Phutrakool P, Ondee T, Chariyavilaskul P, Payungporn S, et al. Efficacy and safety of cannabis transdermal patch for alleviating psoriasis symptoms: protocol for a randomized controlled trial (CanPatch). *Med Cannabis Cannabinoids*. 2024;7(1):99-110.
19. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475.
20. Wilkinson JD, Williamson EM. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2007;45(2):87-92.
21. Łuczaj W, Dobrzyńska I, Wroński A, Domingues MR, Domingues P, Skrzydlewska E. Cannabidiol-mediated changes to the phospholipid profile of UVB-irradiated keratinocytes from psoriatic patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6592.
22. Szachowicz-Petelska B, Łuczaj W, Wroński A, Jastrzęb A, Dobrzyńska I. The differential effect of cannabidiol on the composition and physicochemical properties of keratinocyte and fibroblast membranes from psoriatic patients and healthy people. *Membranes (Basel)*. 2021;11(2):111.
23. Gęgotek A, Atalay S, Wroński A, Markowska A, Skrzydlewska E. Cannabidiol decreases metalloproteinase activity and normalizes angiogenesis factor expression in UVB-irradiated keratinocytes from psoriatic patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:7624389.
24. Zamansky M, Yariv D, Feinshtein V, Ben-Shabat S, Sintov AC. Cannabidiol-loaded lipid-stabilized nanoparticles alleviate psoriasis severity in mice: a new approach for improved topical drug delivery. *Molecules*. 2023;28(19):6907.