Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Ação terapêutica dos canabinoides CBD e H4CBD no manejo da endometriose

Therapeutic action of the cannabinoids CBD and H4CBD in the management of endometriosis

Acción terapéutica de los cannabinoides CBD y H4CBD en el manejo de la endometriosis

Juliana Oliveira Lopes Barbosa[1], Jairo de Macêdo Lins e Silva Neto[1], Mark Mascal[2], Terezinha Carla Carvalho da Silva[1], Valdemiro Amaro da Silva Júnior[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, o potencial terapêutico dos canabinoides canabidiol (CBD) e tetrahidrocanabidiol hidrogenado (H4CBD) no contexto da endometriose, com ênfase nos principais mecanismos biológicos envolvidos. **Revisão bibliográfica:** A endometriose é uma condição ginecológica crônica e inflamatória que afeta milhões de mulheres em idade reprodutiva, caracterizada por dor pélvica persistente, infertilidade e impactos significativos na qualidade de vida. As terapias convencionais, como hormonais e cirúrgicas, apresentam eficácia limitada, alta taxa de recorrência e efeitos adversos relevantes, o que reforça a necessidade de alternativas complementares. Evidências científicas demonstram que o CBD exerce ações analgésicas, anti-inflamatórias, antioxidantes e antiangiogênicas, atribuídas à modulação de receptores CB1, CB2, TRPV1 e GPR55, além da regulação de citocinas pró-inflamatórias e redução do estresse oxidativo. Embora não existam estudos clínicos específicos sobre o H4CBD na endometriose, suas propriedades farmacodinâmicas sugerem potencial semelhante ou superior ao CBD, especialmente pela maior estabilidade química. **Considerações finais:** Pode-se considerar que os canabinoides, especialmente o CBD, representam alternativas emergentes para o manejo da endometriose, enquanto o H4CBD desponta como um candidato inovador que demanda investigação experimental e clínica.

Palavras-chave: Endometriose, Canabidiol, H4CBD, Dor pélvica, Terapias alternativas.

ABSTRACT

Objective: To analyze, through an narrative literature review, the therapeutic potential of the cannabinoids cannabidiol (CBD) and hydrogenated tetrahydrocannabidiol (H4CBD) in the context of endometriosis, with emphasis on the main biological mechanisms involved. **Literature review:** Endometriosis is a chronic and inflammatory gynecological condition that affects millions of women of reproductive age, characterized by persistent pelvic pain, infertility, and significant impacts on quality of life. Conventional therapies, such as hormonal and surgical approaches, show limited efficacy, high recurrence rates, and relevant adverse effects, reinforcing the need for complementary alternatives. Scientific evidence demonstrates that CBD exerts analgesic, anti-inflammatory, antioxidant, and antiangiogenic actions, attributed to the modulation of CB1, CB2, TRPV1, and GPR55 receptors, as well as the regulation of pro-inflammatory cytokines and reduction of

[1] Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife – PE.
[2] Professor at University of California, Davis.

SUBMETIDO EM: 2/2026 | **ACEITO EM: 3/2026** | **PUBLICADO EM: 4/2026**

oxidative stress. Although there are no specific clinical studies on H4CBD in endometriosis, its pharmacodynamic properties suggest a potential similar or even superior to CBD, especially due to its greater chemical stability. **Final considerations:** Cannabinoids, particularly CBD, can be considered emerging alternatives for the management of endometriosis, while H4CBD stands out as an innovative candidate that requires experimental and clinical investigation.

Keywords: Endometriosis, Cannabidiol, H4CBD, Pelvic pain, Alternative therapies.

RESUMEN

Objetivo: Analizar, mediante una revisión narrativa de la literatura, el potencial terapéutico de los cannabinoides cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabidiol hidrogenado (H4CBD) en el contexto de la endometriosis, con énfasis en los principales mecanismos biológicos implicados. **Revisión bibliográfica:** La endometriosis es una condición ginecológica crónica e inflamatoria que afecta a millones de mujeres en edad reproductiva, caracterizada por dolor pélvico persistente, infertilidad e impactos significativos en la calidad de vida. Las terapias convencionales, como las hormonales y quirúrgicas, presentan eficacia limitada, alta tasa de recurrencia y efectos adversos relevantes, lo que refuerza la necesidad de alternativas complementarias. La evidencia científica demuestra que el CBD ejerce acciones analgésicas, antiinflamatorias, antioxidantes y antiangiogénicas, atribuidas a la modulación de los receptores CB1, CB2, TRPV1 y GPR55, además de la regulación de citocinas proinflamatorias y la reducción del estrés oxidativo. Aunque no existen estudios clínicos específicos sobre el H4CBD en la endometriosis, sus propiedades farmacodinámicas sugieren un potencial similar o incluso superior al CBD, especialmente por su mayor estabilidad química. **Consideraciones finales:** Se puede considerar que los cannabinoides, en particular el CBD, representan alternativas emergentes para el manejo de la endometriosis, mientras que el H4CBD se perfila como un candidato innovador que requiere investigación experimental y clínica.

Palabras clave: Endometriosis, Cannabidiol, H4CBD, Dolor pélvico, Terapias alternativas.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma enfermidade ginecológica crônica, inflamatória e dependente de estrogênio, caracterizada pela presença de tecido endometrial funcional fora da cavidade uterina. Trata-se de uma patologia de elevada prevalência e repercussão sistêmica, que compromete de forma significativa a qualidade de vida de mulheres em idade reprodutiva (DUARTE AN e RIGHI M, 2021). Estima-se que mais de 190 milhões de mulheres sejam afetadas em todo o mundo, correspondendo a aproximadamente 15% da população feminina global. Apesar dessa magnitude epidemiológica, essa condição permanece subdiagnosticada e frequentemente negligenciada, favorecendo o agravamento progressivo de suas consequências clínicas, reprodutivas e psicossociais ao longo do tempo (BEZERRA EF, et al., 2024).

As manifestações clínicas mais recorrentes da endometriose incluem dor pélvica crônica, dispareunia, dismenorreia intensa, infertilidade e alterações gastrointestinais e urinárias, as quais repercutem negativamente nas dimensões emocional, social e laboral das pacientes, evidenciando o caráter multifatorial e sistêmico da doença. A dor associada ao quadro, em particular, apresenta natureza complexa e habitualmente refratária, envolvendo componentes nociceptivos, inflamatórios e neuropáticos, o que dificulta seu controle adequado por meio das abordagens terapêuticas convencionais (JASINSKI V, et al., 2024).

No que tange ao manejo clínico, este depende da gravidade dos sintomas, da extensão e localização das lesões e do desejo reprodutivo da paciente. As estratégias atualmente empregadas compreendem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), contraceptivos hormonais combinados, progestagênios, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e procedimentos cirúrgicos, com o objetivo de aliviar a dor, reduzir a atividade lesional e retardar a progressão do processo patológico. No entanto, tais intervenções apresentam eficácia limitada, alta taxa de recorrência após a suspensão do tratamento, efeitos adversos significativos e potenciais impactos sobre a fertilidade, configurando um cenário que demanda a adoção de estratégias complementares (SAUNDERS PTK e HORNE AW, 2021).

Frente a esses desafios, cresce o interesse por terapias não convencionais capazes de modular simultaneamente diversos processos fisiológicos e patológicos da doença, com menor ônus sistêmico. Nesse contexto, os canabinoides destacam-se por suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antioxidantes amplamente documentadas na literatura científica. Assim, esta revisão tem como objetivo reunir e avaliar criticamente as evidências sobre o CBD e seu derivado hidrogenado, o H4CBD, enfocando os mecanismos fisiológicos e bioquímicos envolvidos, as limitações das terapias convencionais e suas possíveis aplicações clínicas. A partir disso, a questão norteadora do estudo é: em que medida os canabinoides, particularmente o CBD e, de forma inferencial, o H4CBD, podem se constituir como alternativas eficazes e seguras para o manejo da dor, da inflamação e da progressão das lesões associadas à endometriose?

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dimensões clínicas, epidemiológicas e fisiopatológicas da endometriose e seus impactos reprodutivos

A endometriose acomete aproximadamente 15% das mulheres em idade reprodutiva, sendo mais frequentemente diagnosticada entre os 25 e 45 anos, embora haja registros em pacientes pré-menarca e pós-menopáusicas (CANO-HERRERA G, et al., 2024). Evidências indicam que os sintomas iniciais podem surgir precocemente, com idade média de 15,3 anos. Entretanto, o diagnóstico definitivo costuma ocorrer tardiamente, com atraso médio de até oito anos, refletindo um descompasso significativo entre a manifestação clínica e o reconhecimento médico (ELLIS K, et al., 2022).

A dor pélvica crônica constitui a manifestação clínica mais prevalente e incapacitante da enfermidade, afetando a maioria das pacientes e representando o principal motivo de busca por atendimento médico (ELLIS K, et al., 2022). Sua intensidade e natureza variam conforme a localização e a profundidade das lesões (DESAI J, et al., 2024), que ocorrem com maior frequência nos ovários, peritônio, ligamentos uterossacrais, tubas uterinas e região vaginal, podendo também acometer órgãos extrapélvicos, como bexiga, reto, parede abdominal, pulmões e, mais raramente, o sistema nervoso central (SNC) (CANO-HERRERA G, et al., 2024).

Do ponto de vista fisiopatológico, o quadro doloroso inerente à endometriose apresenta caráter multifatorial, envolvendo inflamação persistente, ativação nociceptiva e alterações neuropáticas (LI L, et al., 2023). Esse processo inflamatório sustentado decorre da secreção contínua de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β, IL-6 e TNF-α, associada ao recrutamento de macrófagos e à disfunção de células NK no ambiente peritoneal (CANO-HERRERA G, et al., 2024). A infiltração dessas células inflamatórias em fibras nervosas sensoriais do tipo Aδ e C intensifica a transmissão nociceptiva (LI L, et al., 2023), favorecendo a hipersensibilidade periférica e central relacionada à dor pélvica crônica em pacientes com endometriose. A sensibilização central pode resultar em respostas exacerbadas mesmo na ausência de estímulos periféricos contínuos, devido a modificações na plasticidade sináptica e à ativação de células gliais, como a microglia. Esse conjunto de mecanismos contribui para a complexidade do manejo clínico da dor nessa condição (DESAI J, et al., 2024).

Além disso, a presença de fibras nervosas sensoriais e simpáticas no interior das lesões endometrióticas, especialmente em localizações ovarianas e retovaginais, está diretamente implicada na hiperalgesia e na alodinia, explicando, em parte, a refratariedade às terapias analgésicas convencionais. Esses achados reforçam que abordagens terapêuticas restritas à supressão hormonal ou ao controle sintomático da dor são insuficientes para interromper os processos centrais subjacentes à doença (JOACHIM GE, et al., 2023).

Para além da sintomatologia dolorosa, a infertilidade configura-se como uma das complicações mais relevantes da endometriose, afetando entre 30% e 50% das mulheres acometidas (CANO-HERRERA G, et al., 2024). Os mecanismos envolvidos incluem alterações na qualidade ovocitária, comprometimento da receptividade endometrial, distorções anatômicas das tubas uterinas e a presença de um microambiente inflamatório e oxidativo desfavorável à implantação embrionária (ALONSO A, et al., 2024). Estudos indicam que mulheres com essa condição geralmente necessitam de um maior número de ciclos de fertilização *in vitro*, além de apresentarem taxas elevadas de atresia folicular, evidenciando que a infertilidade associada à condição extrapola fatores anatômicos, estando profundamente relacionada a processos bioquímicos complexos (JOACHIM GE, et al., 2023).

Abordagens terapêuticas convencionais e suas limitações

As estratégias terapêuticas tradicionais para a endometriose concentram-se predominantemente no controle da dor e na supressão hormonal da atividade endometriótica. Contudo, a heterogeneidade clínica da doença, aliada à sua base neuroinflamatória e imunológica, impõe desafios significativos à eficácia dessas intervenções (HARSHAVARDHAN L, et al., 2024).

As terapias hormonais, incluindo contraceptivos combinados, progestagênios e análogos de GnRH, podem reduzir temporariamente o tamanho das lesões e aliviar a sintomatologia dolorosa. No entanto, essas abordagens estão associadas a efeitos adversos relevantes, como alterações de humor, sinais climatéricos, perda de densidade mineral óssea e elevada taxa de recorrência após a interrupção do uso, que pode ultrapassar 50% (GENOVESE T, et al., 2022).

A intervenção cirúrgica por laparoscopia, considerada padrão-ouro para o diagnóstico e tratamento das lesões, também apresenta limitações importantes. Estima-se que até 40% das pacientes apresentem recorrência das manifestações clínicas em até cinco anos após o procedimento e, em casos mais graves, a histerectomia ainda é indicada, implicando perda irreversível da fertilidade (ARMOUR M, et al., 2022).

Parte dessas limitações decorre da resistência à progesterona nas lesões endometrióticas, fenômeno associado a modificações na expressão de receptores nucleares e a alterações epigenéticas no microambiente endometrial, reduzindo a eficácia de tratamentos baseados em progestagênios (GENOVESE T, et al., 2022). Paralelamente, a angiogênese amplificada mediada pelo VEGF mantém a sustentação vascular das lesões, restringindo a resposta terapêutica aos agentes hormonais em modelos experimentais (TAHERMANESH K, et al., 2022). Esses achados indicam que intervenções centradas exclusivamente na supressão hormonal não alcançam os determinantes fisiopatológicos subjacentes da doença (GENOVESE T, et al., 2022; TAHERMANESH K, et al., 2022).

No âmbito do manejo sintomático, a analgesia farmacológica com AINEs proporciona alívio adequado apenas para uma parcela limitada das pacientes, especialmente nos casos de dor intensa, além de estar associada a reações adversas gastrointestinais, renais e cardiovasculares quando utilizada de forma crônica. O uso de opioides, reservado para quadros refratários, expõe as mulheres ao risco de dependência e tolerância, agravando o impacto biopsicossocial da doença (GRIMLING B, et al., 2025).

Corroborando essas limitações terapêuticas, estudo conduzido na Nova Zelândia identificou elevada taxa de descontinuação de terapias hormonais devido a efeitos adversos e ao controle insuficiente da dor (WITHANARACHCHIE V et al., 2025). Diante desses entraves, torna-se necessária a busca por abordagens integrativas capazes de atuar sobre múltiplos eixos fisiopatológicos da endometriose, com menor impacto sistêmico e melhor perfil de segurança, abrindo espaço para a investigação dos canabinoides como potenciais moduladores da dor e da inflamação (TIJANI, et al., 2025).

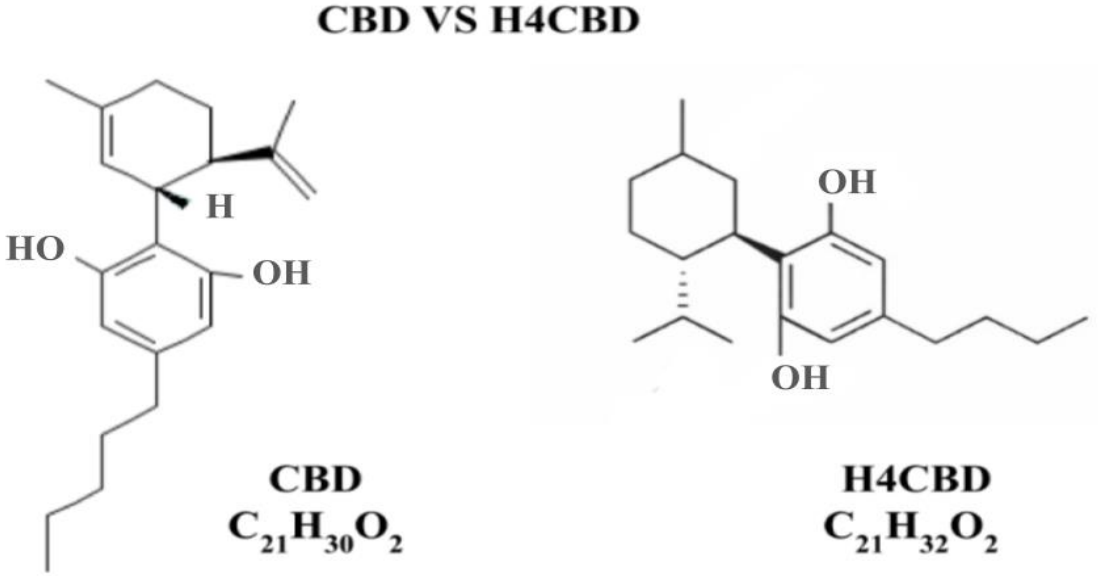
Nos últimos anos, o canabidiol (CBD), um dos compostos da planta *Cannabis sativa*, tem despertado atenção por seus possíveis efeitos terapêuticos. Ao contrário do Δ9-tetrahidrocanabinol (THC), o CBD não possui efeito psicoativo, o que favorece sua aceitação entre pacientes e profissionais de saúde. Evidências indicam que o CBD pode atuar no sistema endocanabinoide (SEC), responsável pela regulação de processos como dor, inflamação e equilíbrio hormonal, diretamente implicados na fisiopatologia da endometriose (SOUZA MAP, 2023).

CBD E H4CBD: modulação do sistema endocanabinoide como estratégia terapêutica

A **Figura 1** apresenta as estruturas químicas do Cannabidiol (CBD, $C_{21}H_{30}O_2$; 2-[(1R,6R)-6-isopropenyl-3-methylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol) e do Hidrogenado de Cannabidiol (H4CBD, $C_{21}H_{32}O_2$; 2-(2-isopropil-5-metilcicloexil)-5-pentilbenzeno-1,3-diol). Ambas as moléculas compartilham o núcleo resorcinólico 1,3-diol e a cadeia pentil em posição aromática, considerados farmacóforos críticos para a interação com receptores canabinoides e não canabinoides. A diferença fundamental está na saturação do anel terpênico do H4CBD, enquanto o CBD apresenta insaturações, o H4CBD possui esse anel totalmente saturado, recebendo quatro átomos adicionais de hidrogênio. Essa modificação estrutural, embora

aparentemente simples, altera a conformação tridimensional da molécula, aumenta sua lipofilicidade e estabilidade química, além de introduzir novos centros estereogênicos (AGUIAR A SN, et al., 2024; MASCAL M, et al., 2019) . O H4CBD foi preparado pela redução do H2CBD sintético (8,9-tetraidrocanabidiol) com hidrogênio e um catalisador Pd/C em solvente de ácido acético e foi purificado por destilação a vácuo (MASCAL M, et al., 2019).

Figura 1 - Representação da estrutura química das moléculas de CBD e H4CBD.



Fonte: Barbosa JOL, et al., 2026. Fundamentado de: Aguiar ASN, et al., 2024.

Do ponto de vista farmacológico, o CBD apresenta baixa afinidade ortostérica para CB1 e CB2, atuando como modulador alostérico negativo de CB1 e interagindo com múltiplos alvos não canabinoides, incluindo canais TRP (TRPV1, TRPA1), GPR55, receptores serotoninérgicos 5-HT1A, PPARγ e transportadores de adenosina. O H4CBD, por conservar o farmacóforo aromático e lipofílico, é plausível que mantenha interações semelhantes, embora com diferenças quantitativas de eficácia e seletividade decorrentes da alteração conformacional. Enquanto o CBD possui evidências robustas de atividade anti-inflamatória, para o H4CBD essa hipótese permanece inferida por analogia estrutural, reforçando a necessidade de estudos comparativos para validar seu perfil farmacodinâmico (STAROWICZ K, et al., 2020).

Nesse sentido, o SEC constitui uma rede de sinalização lipídica amplamente distribuída no organismo, incluindo o SNC e periférico, o sistema imune e o sistema genital feminino. Seus principais componentes, os endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), os receptores canabinoides CB1 e CB2 e as enzimas responsáveis por sua síntese e degradação, como FAAH e MAGL, desempenham papel central na manutenção da homeostase tecidual. Esses elementos regulam processos fisiológicos fundamentais, como percepção da dor, resposta inflamatória, angiogênese, proliferação celular e imunomodulação, todos diretamente implicados na fisiopatologia da endometriose (HARSHAVARDHAN L, et al., 2024; SERBAN M, et al., 2025).

Evidências crescentes indicam que a disfunção do SEC está associada ao desenvolvimento e à persistência da enfermidade em questão. Nesse contexto, observa-se redução dos níveis de AEA e modificações na expressão dos receptores CB1 e CB2 em tecidos endometriais ectópicos, fenômenos que favorecem a inflamação crônica e a hipersensibilização nociceptiva. Como consequência, tais alterações também contribuem para a angiogênese patológica e para a evasão imunológica das células endometrióticas, sustentando um microambiente favorável à progressão e à manutenção das lesões (STAROWICZ K, et al., 2020).

À luz desses achados, a intervenção farmacológica no SEC emerge como uma estratégia terapêutica promissora, destacando-se o CBD como um modulador indireto amplamente investigado. Diferentemente do

THC, o CBD apresenta baixa afinidade direta pelos receptores CB1 e CB2, atuando principalmente por meio da regulação alostérica desses receptores e da interação com alvos não canônicos, como TRPV1, GPR55, PPAR-γ e canais iônicos envolvidos na transmissão nociceptiva. Essa multiplicidade de alvos confere ao CBD um perfil farmacodinâmico multifatorial, particularmente relevante em uma condição complexa como a endometriose (STAROWICZ K, et al., 2020).

Do ponto de vista clínico, estudos observacionais e relatos de uso compassivo indicam que o CBD pode reduzir significativamente a dor pélvica crônica, a dismenorreia e a dispareunia, além de promover a melhora do sono, da ansiedade e da qualidade de vida geral. Somado a isso, pacientes que utilizam o CBD como terapia adjuvante apresentam menor consumo de AINEs e opioides, sugerindo um efeito poupador de analgésicos**.** Embora esses achados ainda necessitem de validação por ensaios clínicos randomizados, eles reforçam o potencial do CBD para o manejo sintomático da doença (JASINSKI V, et al., 2024).

Até o momento, não existem estudos específicos sobre a utilização do H4CBD no tratamento da endometriose ou de processos inflamatórios relacionados. No entanto, análises recentes vêm explorando sua atuação em quadros de obesidade experimental. O uso do H4CBD nesse contexto tem despertado interesse porque, mesmo quando houve aumento no consumo de alimentos após a fase inicial do tratamento da obesidade, observou-se a redução e manutenção da massa corporal, sugerindo que o efeito não esteve ligado apenas à diminuição do apetite, mas principalmente ao aumento do gasto energético e à ativação do metabolismo lipídico. Na prática, isso significa que o organismo passou a utilizar mais gordura como fonte de energia, reduzindo adipócitos maiores e níveis de triglicerídeos no sangue, especialmente em um contexto de síndrome metabólica avançada. Esse ponto é relevante quando se pensa em condições como a endometriose, já que o excesso de tecido adiposo contribui para um estado inflamatório crônico e para maior produção periférica de estrogênio, fatores que podem agravar a progressão e os sintomas da doença (WILSON et al., 2024; WILSON et al., 2022).

Os achados clínicos são corroborados por evidências pré-clínicas robustas, que reforçam o potencial terapêutico do CBD. Em modelos experimentais de endometriose, observa-se que o CBD reduz a área e o volume das lesões ectópicas e atenua a expressão de mediadores pró-inflamatórios, incluindo TNF-α, IL-1β e IL-6. Paralelamente, verifica-se diminuição de fatores angiogênicos, tais como VEGF, e de marcadores associados à progressão tecidual e remodelação da matriz extracelular, como HIF-1α e metaloproteinases de matriz (MMP-2 e MMP-9). Esses efeitos sugerem que o CBD atua não apenas no alívio sintomático, mas também na modulação de mecanismos centrais da evolução da enfermidade (ALIABAD RA, et al., 2024).

Outro aspecto relevante diz respeito ao papel antioxidante do CBD. A endometriose está associada a um microambiente oxidativo exacerbado, caracterizado pelo aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) e pela redução da capacidade antioxidante local. Nesse contexto, o CBD tem demonstrado capacidade de atenuar o estresse oxidativo, modulando vias redox e inibindo a peroxidação lipídica, o que pode favorecer a preservação da função ovariana e a melhora da qualidade ovocitária, fatores particularmente importantes para pacientes com desejo reprodutivo (GARCIA MH, et al., 2024).

Para além desses efeitos biológicos, a aplicação terapêutica do CBD requer a compreensão de seu perfil farmacocinético e de seu potencial de interação medicamentosa. Estudos indicam que sua absorção e metabolismo são fortemente influenciados pela via de administração e pela interação com enzimas hepáticas do sistema citocromo P450. Nesse contexto, a biodisponibilidade oral do CBD é baixa, variando entre 6% e 19%, devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. Em contrapartida, vias alternativas, como sublingual, inalatória e transdérmica, apresentam perfis distintos de absorção, com maior rapidez ou eficiência dependendo da formulação (MARTÍNEZ NN, et al., 2024).

O metabolismo hepático envolve principalmente as isoformas CYP3A4 e CYP2C19, mas também CYP2D6 e CYP2C9, gerando metabólitos ativos e inativos. Em razão desse perfil metabólico, há possibilidade de interações medicamentosas relevantes, já que o CBD pode inibir ou modular a atividade dessas enzimas, alterando a farmacocinética de fármacos como anticonvulsivantes e anticoagulantes (MARTÍNEZ NN, et al., 2024).

Apesar do cenário promissor, a análise crítica da literatura evidencia limitações metodológicas consideráveis. A maioria dos estudos clínicos disponíveis apresenta desenho observacional, amostras reduzidas e heterogeneidade quanto à dose, à via de administração e ao tempo de tratamento com CBD. Essas variáveis dificultam a padronização terapêutica e a extrapolação dos resultados para recomendações clínicas formais. Além disso, barreiras regulatórias e o estigma ainda associado à cannabis medicinal limitam a condução de ensaios clínicos controlados em larga escala (MISTRY M, et al., 2021; BELLELIS P e GIACOMETTI CF, 2023).

Em razão dessas limitações, os canabinoides sintéticos surgem como uma alternativa estratégica. O H4CBD, ou (2-(2-isopropil-5-metilcicloexil)-5-pentilbenzeno-1,3-diol), é um derivado hidrogenado do CBD, 2-[(1R ,6R) -3-metil-6-prop-1-en-2-ilcicloex-2-en-1-il]-5-pentilbenzeno-1,3-diol, natural que combina maior estabilidade química, resistência à oxidação e perfil farmacológico não psicotrópico, características que facilitam a padronização farmacêutica e o desenvolvimento de formulações reprodutíveis. Estudos experimentais mostram que o H4CBD possui afinidade significativamente maior pelo receptor CB1 (145 nM), em comparação ao CBD (3.300–4.800 nM), além de efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes equivalentes, atuando sobre vias semelhantes envolvidas na modulação da dor e da inflamação (SILVA R, et al., 2025; MASCAL M, et al., 2019).

Embora ainda não existam estudos clínicos avaliando diretamente o H4CBD na endometriose, é possível inferir que seus efeitos farmacológicos reproduzam ou até potencializem os benefícios observados com o CBD. A maior estabilidade química do H4CBD representa uma vantagem adicional para uso prolongado, reduzindo variações de potência e os riscos associados à degradação do composto. No entanto, essa inferência deve ser interpretada com cautela, pois diferenças sutis na interação receptor-ligante podem gerar perfis farmacodinâmicos distintos (WILSON JN, et al., 2023).

Em síntese, a modulação do SEC por meio do CBD representa uma estratégia terapêutica promissora e biologicamente plausível para o manejo da endometriose, com potencial para atuar simultaneamente sobre dor, inflamação, angiogênese e estresse oxidativo. Nessa mesma perspectiva, o H4CBD desponta como uma alternativa futura relevante, sobretudo no contexto da padronização farmacológica e das exigências regulatórias, embora sua aplicação clínica ainda dependa de estudos controlados que validem sua eficácia e segurança nessa condição.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão evidencia que os canabinoides, particularmente o CBD, apresentam potencial terapêutico relevante no manejo da dor, da inflamação e da progressão das lesões associadas à endometriose, atuando por meio da modulação do SEC e de mediadores inflamatórios-chave. Embora os dados clínicos ainda sejam limitados, os resultados observacionais e pré-clínicos apontam para benefícios consistentes, com perfil de segurança favorável quando comparado às terapias hormonais e analgésicas convencionais. Somado a isso, o H4CBD surge como uma perspectiva promissora, especialmente no que se refere à padronização farmacêutica e ao uso prolongado. Contudo, até o momento, não há estudos específicos que avaliem sua aplicação na endometriose, permanecendo sua utilização restrita a inferências baseadas nos efeitos do CBD convencional. Assim, a consolidação dos canabinoides como ferramentas terapêuticas integradas exige a realização de ensaios clínicos controlados e bem delineados, capazes de estabelecer sua eficácia, segurança, posologia ideal e impacto sobre a qualidade de vida das pacientes, contribuindo para um manejo mais eficaz, individualizado e humanizado da endometriose.

REFERÊNCIAS

1. AGUIAR ASN, et al. A comprehensive molecular analysis of cannabidiol: From solid state to antioxidant potential. Computational and Theoretical Chemistry, 2024; 1241: 114890.
2. ALIABAD RA, et al. Cannabidiol as a possible treatment for endometriosis through suppression of inflammation and angiogenesis. Immunity, Inflammation and Disease, 2024; 12: 1-8.

3. ALONSO A, et al. Medical management of endometriosis. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2024; 36(5): 353–361.
4. ARMOUR M, et al. Endometriosis and cannabis consumption during the COVID-19 pandemic: an international cross-sectional survey. Cannabis and Cannabinoid Research, 2022; 7(4): 473-481.
5. BELELLIS P, GIACOMETTI CF. Utilização da cannabis medicinal no tratamento da endometriose. BrJP, 2023; 6(2): S95-S96.
6. BEZERRA EF, et al. A eficácia do uso do canabidiol no tratamento de mulheres com endometriose: uma revisão sistemática. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, 2024; 6(9): 516-525.
7. CANO-HERRERA G, et al. Endometriosis: a comprehensive analysis of the pathophysiology, treatment, and nutritional aspects, and its repercussions on the quality of life of patients. Biomedicines, 2024; 12: 1-20.
8. DESAI J, et al. Holistic approaches to living well with endometriosis. F1000Research, 2024; 13: 1-19.
9. DUARTE AN, RIGHI M. Associação entre endometriose e infertilidade feminina: uma revisão de literatura. Acta Elit Salutis, 2021; 4(1): 37-48.
10. ELLIS K, et al. The experiences of endometriosis patients with diagnosis and treatment in New Zealand. Frontiers in Global Women's Health, 2022; 3: 1-20.
11. GARCIA MH, et al. Pseudocannabinoid H4CBD reduces cardiac damage indicator 4HNE in OLETF rats. Physiology, 2024; 39(S1): 1-8.
12. GENOVESE T, et al. Molecular and biochemical mechanism of cannabidiol in the management of the inflammatory and oxidative processes associated with endometriosis. International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(10): 1-16.
13. GRIMLING B, et al. Optimization and evaluation of cannabis-based magistral formulations: a path to personalized therapy. Pharmaceuticals, 2025; 18(1): 1-18.
14. HARSHAVARDHAN L, et al. Endocannabinoids and their receptors modulate endometriosis pathogenesis and immune response. eLife, 2024; 13: 1-15.
15. JASINSKI V, et al. Cannabis use in endometriosis: the patients have their say – an online survey for German-speaking countries. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2024; 310: 2673–2680.
16. JOACHIM GE, et al. Cannabis smoking, tobacco cigarette smoking, and adenomyosis risk. Fertility and Sterility, 2023; 119(5): 838–846.
17. LI L, et al. Complementary therapy for endometriosis related pelvic pain. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders, 2023; 15(1): 34-43.
18. MARTÍNEZ NAYA N, et al. An overview of cannabidiol as a multifunctional drug: pharmacokinetics and cellular effects. Molecules, 2024; 29(2): 473.
19. MASCAL M, et al. Synthetic, non-intoxicating 8,9-dihydrocannabidiol for the mitigation of seizures. Scientific Reports, 2019; 9: 1-6.
20. MISTRY M, et al. Cannabidiol for the management of endometriosis and chronic pelvic pain. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2021; 29(2): 169-176.
21. SAUNDERS PTK, HORNE AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. Cell, 2021; 184(11): 2807-2824.
22. ȘERBAN M, et al. O sistema endocanabinóide em doenças humanas: sinalização molecular, farmacologia de receptores e inovação terapêutica. International Journal of Molecular Sciences, 2025; 26(22): 11132.
23. SILVA R, et al. In silico study of the pharmacokinetics and human and environmental toxicological analysis of cannabidiol. Brazilian Journal of Biology, 2025; 85.
24. SOUZA MAP. O uso de canabinoides no tratamento da endometriose: uma revisão de literatura. 2023
25. STAROWICZ K, et al. The endocannabinoid system in pain and inflammation: its relevance to rheumatic disease pathophysiology and therapy. Pharmacological Reviews, 2020; 72(4): 990–1019.
26. TAHERMANESH K, et al. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome in a mouse model by cannabidiol, an angiogenesis pathway inhibitor. BioMed Research International, 2022; 1-10.
27. TIJANI EO, et al. Current and emerging therapies for endometriosis- associated pain: a review. Middle East Fertility Society Journal, 2025; 30(9): 1-14.
28. WILSON JN, et al. Pseudocannabinoid H4CBD improves glucose response during advanced metabolic syndrome in OLETF rats independent of increase in insulin signaling proteins. American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2024; 326: R100-R109.
29. WITHANARACHCHIE V, et al. Motherhood and medicinal cannabis. Drug and Alcohol Review, 2025; 1-12.
30. WILSON JN, et al. Synthetic cannabidiol reduced body mass and visceral adiposity but not blood pressure in rats with advanced metabolic syndrome. FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2022; 36 Suppl 1: S1.