Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Desnutrição proteica gestacional e a interface ovário–placenta: mecanismos oxidativos, inflamatórios e modulação endocanabinoide

Gestational protein malnutrition and the ovary–placenta interface: oxidative and inflammatory mechanisms and endocannabinoid modulation

Desnutrición proteica gestacional y la interfaz ovario–placenta: mecanismos oxidativos, inflamatorios y modulación endocannabinoide

Alison Jose da Silva[1], Ana Vitoria Ferreira dos Santos[1], Isaque Bertoldo Santos da Silva[1], Suellen Rozy da Silva Medeiros[1], Ana Carolina Ribeiro Saraiva da Costa[1], Jadyel Sherdelle Guedes do Nascimento[1], Maria Manuela dos Santos Rodrigues[1], Renan Gabriel da Silva[1], Bruno Mendes Tenorio[1], Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos da desnutrição proteica gestacional sobre a interface ovário–placenta, com ênfase nos mecanismos oxidativos, inflamatórios e na modulação pelo sistema endocanabinoide. **Revisão bibliográfica:** A gestação exige adaptações morfofuncionais complexas do sistema reprodutor feminino, nas quais o aporte proteico adequado é essencial para a esteroidogênese ovariana, placentação, angiogênese e homeostase redox. A restrição proteica compromete a atividade de enzimas antioxidantes, favorece o acúmulo de espécies reativas de oxigênio e ativa vias inflamatórias, como NF-κB, resultando em disfunções placentárias, prejuízo da vascularização materno-fetal e alterações hormonais. O sistema endocanabinoide exerce papel central na implantação embrionária, imunotolerância e desenvolvimento placentário. Evidências experimentais indicam que no canabidiol apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, com capacidade de modular vias como Nrf2, PI3K/Akt/mTOR e CREB, sugerindo potencial influência sobre a homeostase ovariana e placentária. **Considerações finais:** A desnutrição proteica gestacional representa um fator crítico de risco para disfunções na interface ovário–placenta. Embora o canabidiol apresente potencial modulador desses mecanismos, sua utilização durante a gestação requer cautela e maior embasamento científico.

Palavras-chave: Gestação, Desnutrição proteica, Placenta, Ovário, Sistema endocanabinoide.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of gestational protein malnutrition on the ovary–placenta interface, focusing on oxidative and inflammatory mechanisms and endocannabinoid modulation. **Literature review:** Pregnancy involves complex morphofunctional adaptations of the female reproductive system, in which adequate protein intake is essential for ovarian steroidogenesis, placentation, angiogenesis, and redox homeostasis. Protein restriction impairs antioxidant enzyme activity, promotes reactive oxygen species accumulation, and activates inflammatory pathways such as NF-κB, leading to placental dysfunction, impaired maternal–fetal vascularization, and hormonal imbalance. The endocannabinoid system plays a central role in embryo implantation, immune tolerance, and placental development. Experimental studies

[1] Departamento de Histologia e Embriologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife – PE.

SUBMETIDO EM: 1/2026 | **ACEITO EM: 2/2026** | **PUBLICADO EM: 3/2026**

indicate that cannabidiol exhibits antioxidant and anti-inflammatory properties and modulates signaling pathways including Nrf2, PI3K/Akt/mTOR, and CREB, suggesting a potential role in maintaining ovarian and placental homeostasis. **Final considerations:** Gestational protein malnutrition is a critical risk factor for ovary–placenta interface dysfunction. Although cannabidiol shows modulatory potential, its use during pregnancy remains controversial and requires further investigation to ensure maternal–fetal safety.

Keywords: Pregnancy, Protein malnutrition, Placenta, Ovary, Endocannabinoid system.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los efectos de la desnutrición proteica gestacional sobre la interfaz ovario–placenta, destacando los mecanismos oxidativos, inflamatorios y la modulación endocannabinoide. **Revisión de la literatura:** El embarazo implica adaptaciones morfofuncionales complejas del sistema reproductor femenino, donde el adecuado aporte proteico es fundamental para la esteroidogénesis ovárica, la placentación, la angiogénesis y el equilibrio redox. La restricción proteica reduce la actividad antioxidante, incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno y activa vías inflamatorias como NF-κB, ocasionando disfunciones placentarias, alteraciones en la vascularización materno-fetal y desequilibrios hormonales. El sistema endocannabinoide desempeña un papel clave en la implantación embrionaria, la inmunotolerancia y el desarrollo placentario. Estudios experimentales muestran que el cannabidiol posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, modulando vías como Nrf2, PI3K/Akt/mTOR y CREB, con posible impacto en la homeostasis ovárica y placentaria. **Consideraciones finales:** La desnutrición proteica gestacional constituye un importante factor de riesgo para alteraciones en la interfaz ovario–placenta. El potencial modulador del cannabidiol requiere validación adicional para garantizar su seguridad durante la gestación.

Palabras clave: Gestación, Desnutrición proteica, Placenta, Ovario, Sistema endocannabinoide.

INTRODUÇÃO

A nutrição é um fator crucial para o desenvolvimento e funcionamento dos sistemas biológicos, que devem ser equilibrados para atender às necessidades fisiológicas e metabólicas do corpo com níveis ideais de macronutrientes, como carboidratos, lipídios, vitaminas e proteínas, garantindo a funcionalidade adequada dos sistemas orgânicos, principalmente durante a gestação (AYALEW H, et al., 2025).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 23,7% das gestantes estejam em vulnerabilidade socioeconômica, apresentando hábitos alimentares precários e dieta proteica reduzida (PAPAGEORGHIOUAT, et al., 2018). Nesse sentido, a ingestão insuficiente de proteínas pode levar à síndrome de Kwashiorkor, uma forma grave de desnutrição considerada um problema global de saúde pública (MÜLLER O e KRAWINKEL M, 2005).

Durante o desenvolvimento humano, a ingestão proteica em uma dieta normocalórica varia entre 10% e 34% da ingestão alimentar de referência (IDR) para proteínas, enquanto em gestantes, esses valores aumentam exponencialmente, chegando a aproximadamente 70% (STEPHENS TV, et al., 2014). A redução desse macronutriente pode ser recomendada em casos de doença renal crônica para minimizar complicações renais. No entanto, sua deficiência pode levar a várias complicações gestacionais, como diabetes gestacional, eclâmpsia, trombose, perda de massa corporal e alterações morfofuncionais nos órgãos reprodutivos e materno-fetais. No feto, pode causar restrição de crescimento, mutações morfogenéticas e perda de massa corporal (CAINJW, et al., 2025).

Concomitantemente, a hipótese do fenótipo metabólico adaptativo sugere que as condições nutricionais durante a gestação podem induzir ajustes no feto, levando-o a desenvolver um perfil de economia metabólica. Esse perfil não apenas favorece sua sobrevivência imediata, mas também oferece vantagens adaptativas após o nascimento, especialmente em contextos de baixa disponibilidade de nutrientes. Dessa forma, o feto mantém uma interação constante com o ambiente materno e faz uma espécie de “previsão” do cenário em que deverá viver, ajustando-se de maneira contínua para garantir maior vantagem competitiva (HALLES CN e BARKER DJP, 2013).

Além disso, as modificações desencadeadas pela desnutrição proteica durante a gestação podem resultar em alterações morfofuncionais placentárias e ovarianas devido a danos moleculares no funcionamento de proteínas transcricionais, aumento de radicais livres causadores de danos oxidativos, alterações nos níveis hormonais como estrogênio e progesterona e desorganização celular (GUO Y, et al., 2023). Para BUSS C, et al. (2012), às disfunções metabólicas causadas pela deficiência proteica durante a gestação corroboram com a teoria da programação intrauterina, na qual modificações homeostáticas durante esse período de intensa demanda metabólica interferem no desenvolvimento e na função materno-fetal, causando danos irreversíveis.

Considerando os desafios impostos pela restrição proteica, especialmente em gestantes em situação de vulnerabilidade socioeconômica, torna-se fundamental buscar tratamentos alternativos, acessíveis e de baixo custo, capazes de minimizar os impactos dessas alterações e preservar as funções fisiológicas essenciais. Nesse cenário, o canabidiol (CBD), um fitocanabinóide extraído da planta *Cannabis sativa L.*, destaca-se como uma opção terapêutica promissora para investigação científica (AFTAB N, et al., 2025).

A Cannabis apresenta elevada capacidade de adaptação a diferentes condições ambientais, o que favorece sua produção em diversas regiões, inclusive naquelas com recursos limitados. O CBD, um dos componentes psicoativos da planta, possui múltiplas propriedades terapêuticas relevantes, destacando-se suas ações imunomoduladora, antioxidante e anti-inflamatória. Essas propriedades decorrem da interação do CBD com diversos receptores celulares, como receptor canabidioide tipo 1 (CB1), receptor canabidioide tipo 2 (CB2), receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1), receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama (PPARγ) ereceptor de serotonina tipo 1A(5-HT1A), amplamente distribuídos em diferentes sistemas orgânicos. Por meio dessa interação, o CBD é capaz de modular diferentes processos fisiológicos, incluindo a regulação da neurotransmissão, o controle da resposta imune, o equilíbrio do estresse oxidativo, o metabolismo energético e lipídico, além de influenciar a vascularização e a homeostase tecidual. Assim, o CBD exerce um papel pleiotrópico, promovendo a manutenção da homeostase e a proteção contra processos inflamatórios e oxidativos associados a diferentes condições patológicas (EL BAKALI I, et al., 2025).

Dessa forma, o CBD apresenta potencial para atuar como agente terapêutico contra as alterações morfofuncionais causadas pela restrição proteica. Essa perspectiva reforça a necessidade de pesquisas que avaliem a eficácia e segurança do CBD nesse contexto, visando ampliar as possibilidades de tratamento para populações vulneráveis. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar os impactos da restrição proteica materna e o potencial do CBD como uma abordagem terapêutica inovadora durante a gestação.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

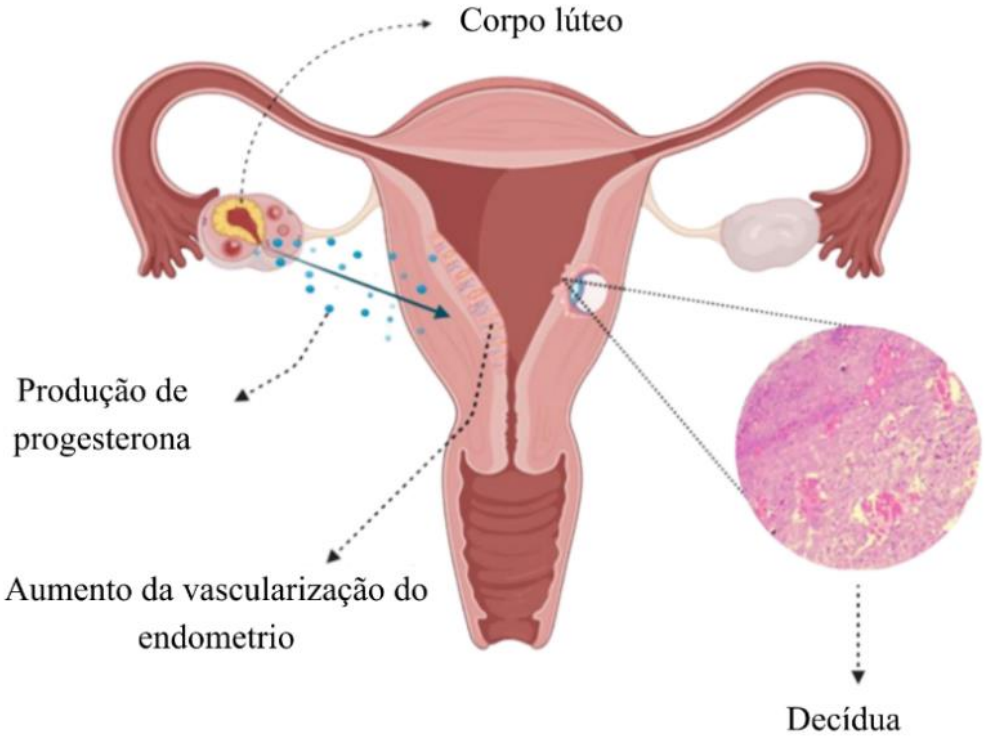
Sistema reprodutor feminino

O sistema reprodutor feminino é composto por estruturas externas e internas especializadas na reprodução, fertilização, implantação embrionária e desenvolvimento fetal. As estruturas externas, agrupadas como vulva, exercem funções de proteção e lubrificação, enquanto os órgãos internos apresentam adaptações anatômicas e histológicas específicas para o ciclo reprodutivo e a gestação (PASK A, 2015).

A vagina é um canal fibromuscular elástico, revestido por epitélio estratificado não queratinizado, com ambiente ácido protetor. O útero é um órgão muscular oco formado por perimétrio, miométrio e endométrio, sendo este essencial para a implantação embrionária e diferenciado em decídua durante a gestação. As trompas uterinas possuem epitélio ciliado que facilita o transporte do oócito, enquanto os ovários atuam como glândulas endócrinas e gametogênicas, produzindo hormônios sexuais e oócitos. Durante a gestação, o útero aumenta de tamanho e vascularização, a ovulação é interrompida e a placenta assume a função endócrina. Alterações hormonais promovem espessamento e maior vascularização da mucosa vaginal (KHINE PP, et al., 2023).

O ovário apresenta córtex rico em folículos em diferentes estágios de maturação e medula vascularizada, sendo regulado por mecanismos hormonais complexos essenciais à fertilidade feminina. A foliculogênese inicia-se com folículos primordiais e culmina na liberação do oócito II apto à fecundação. A esteroidogênese ovariana é controlada pelas gonadotrofinas, como hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH), sob regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com conversão do colesterol em progesterona e estradiol. Após a ovulação, o folículo origina o corpo lúteo, responsável pela secreção de progesterona necessária à manutenção do endométrio e ao desenvolvimento inicial da gestação (**Figura 1**) (STANZIANO A, et al., 2023).

Figura 1 - Útero gravídico e suas alterações morfofuncionais, bem como o papel do corpo lúteo na síntese de progesterona para manter a estabilidade uterina até a formação da placenta.



Nota: criado com Power Point.
Fonte: Silva AJ, et al., 2026. Fundamentado em: Pask A, 2015; Stanziano A, et al., 2023; Khine PP, et al., 2023.

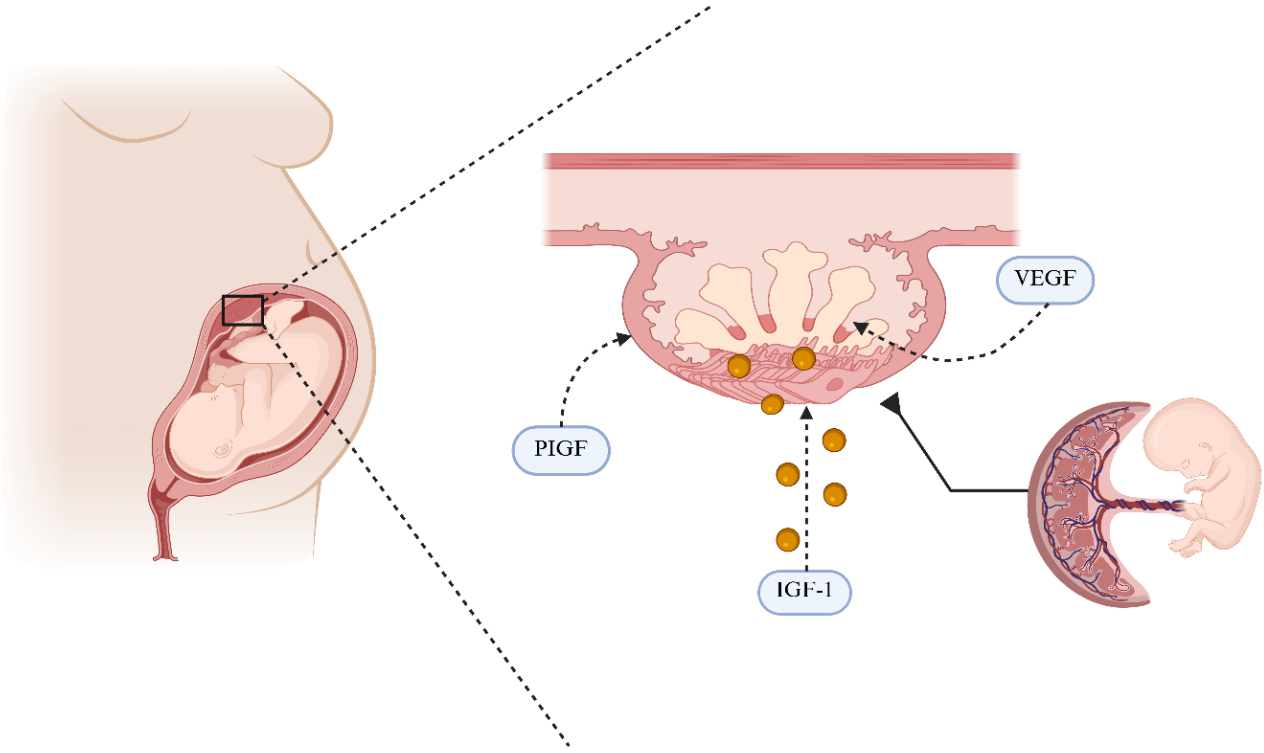
Placentação

A gestação é caracterizada por eventos coordenados que incluem implantação do blastocisto, embriogênese e placentação. Após a fecundação, o zigoto sofre sucessivas divisões mitóticas, originando o blastocisto, que se adere e invade o epitélio endometrial durante a primeira semana gestacional. O blastocisto é composto pelo embrioblasto, que dará origem ao embrião, e pelo trofoblasto, que se diferencia em citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto, este último responsável pela adesão endometrial e posterior formação da placenta (JOSOWITZ R, et al., 2023).

A implantação envolve ativação de múltiplas vias de sinalização, incluindo Wnt/β-catenina, controle de diferenciação celular (Notch), proteína quinase ativada por mítogenos (MAPK) e fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K/AKT), que regulam proliferação, diferenciação, invasão trofoblástica e sobrevivência celular. A invasão do sinciciotrofoblasto é mediada por remodelação da matriz extracelular, com ativação de metaloproteinases induzidas por fator de crescimento transformador beta (TGF-β) e integrinas trofoblásticas, além da participação das vias quinase de adesão focal e quinase reguladora (FAK/ERK) e Janus quinase e trasdutor de sinal (JAK-STAT), essenciais para migração, secreção e adaptação celular (REYNOLDS LP, et al., 2019).

A placentação é sustentada por fatores de crescimento semelhante à insulina tipo 1(IGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento placentário (PlGF), que promovem proliferação celular, angiogênese e expansão das vilosidades coriônicas por meio das vias PI3K-AKT e MAPK-ERK. O sinciciotrofoblasto secreta gonadotrofina coriônica humana (hCG), cuja sinalização via cAMP/PKA mantém o corpo lúteo funcional e assegura a produção de progesterona necessária à manutenção do endométrio receptivo (**Figura 2**) (PAULESU L, et al., 2018).

Figura 2 - Ação de fatores de proliferação celular, angiogênicos e placentários na formação da placenta. Além das faces constituintes da placenta, apresentando uma face materna e uma face fetal.



Nota: Criado com Power Point.
Fonte: Silva AJ, et al., 2026. Fundamentado em: Paulesu L, et al., 2018; Reynolds LP, et al., 2019; Josowitz R, et al., 2023.

A placenta é um órgão transitório formado pela interface entre a decídua materna e o córion fetal, desempenhando funções metabólicas, vasculares, antioxidantes e endócrinas essenciais ao desenvolvimento fetal. Vias antioxidantes, como fator nuclear eritroide 2 (Nrf2), são ativadas em resposta ao estresse oxidativo, induzindo enzimas protetoras que preservam a integridade placentária. A decídua apresenta células hipertrofiadas com elevado armazenamento energético, regulado por vias metabólicas como AMPK e sirtuin 1 (SIRT1) (SURYAWANSHI H, et al., 2018).

A gestação requer um equilíbrio imunológico dinâmico. No primeiro trimestre, ocorre inflamação controlada necessária à implantação e remodelação vascular, mediada por macrófagos, células natural killer uterinas (uNK) e células dendríticas, com ativação de vias como fator nuclear kappa B (NF-κB) e receptor do tipo Toll (TLR). No segundo trimestre, predomina um estado de imunotolerância sustentado por citocinas anti-inflamatórias, Tregs e sinalização via JAK-STAT e TGF-β/SMAD. No terceiro trimestre, há reativação inflamatória controlada, essencial para o trabalho de parto, envolvendo citocinas pró-inflamatórias e vias MAPK e JNK (REYNOLDS LP, et al., 2019).

A placenta atua como barreira imunológica, expressando moléculas como antígeno leucitário humano G (HLA-G) e modulando a ativação de células T e uNK maternas por meio de receptores inibitórios e exossomos placentários, regulando vias como PI3K-AKT. Alterações nesse equilíbrio imunológico estão

associadas a complicações gestacionais, incluindo aborto espontâneo, pré-eclâmpsia e parto prematuro (DEER E, et al., 2023).

A vascularização materno-fetal é essencial para o suprimento de oxigênio e nutrientes ao feto e depende da remodelação das artérias espiraladas pela invasão trofoblástica. Esse processo é regulado por fatores angiogênicos como VEGF, PlGF, angiopoietinas e óxido nítrico, que reduzem a resistência vascular e aumentam a perfusão placentária. Disfunções nessa remodelação estão associadas a insuficiência placentária e restrição do crescimento intrauterino (HUPPERTZ B, 2018).

O sistema circulatório fetal apresenta adaptações específicas, como o ducto venoso, forame oval e ducto arterioso, que otimizam a distribuição de oxigênio aos órgãos vitais. Hormônios como estrogênio e progesterona modulam o fluxo sanguíneo uteroplacentário por meio da ativação de óxido nítrico (eNOS), PI3K-AKT e mecanismos genômicos dependentes de receptores nucleares. Assim, a adequada vascularização materno-fetal é determinante para o sucesso gestacional e a prevenção de complicações obstétricas (CHEN X, et al., 2024).

Desnutrição proteica durante a gestação

Inicialmente, uma alimentação equilibrada durante a gestação é determinante para a saúde materno-fetal, pois a ingestão adequada de macro e micronutrientes sustenta o crescimento fetal e a adaptação metabólica materna. Nesse contexto, as proteínas exercem papel central na organogênese, no crescimento fetal e na manutenção do equilíbrio metabólico e imunológico durante a gravidez (AVNON T, et al., 2021).

Adicionalmente, a adequada disponibilidade proteica sustenta a síntese e renovação celular, modulando fatores de crescimento, como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), aminoácidos funcionais e proteínas plasmáticas, incluindo a albumina, essenciais para a hemodiluição fisiológica, a sinalização hormonal e a resposta imune, especialmente no primeiro trimestre gestacional. Por outro lado, a ingestão proteica inadequada, frequentemente associada à vulnerabilidade socioeconômica, compromete esses mecanismos e amplia desigualdades em saúde gestacional.

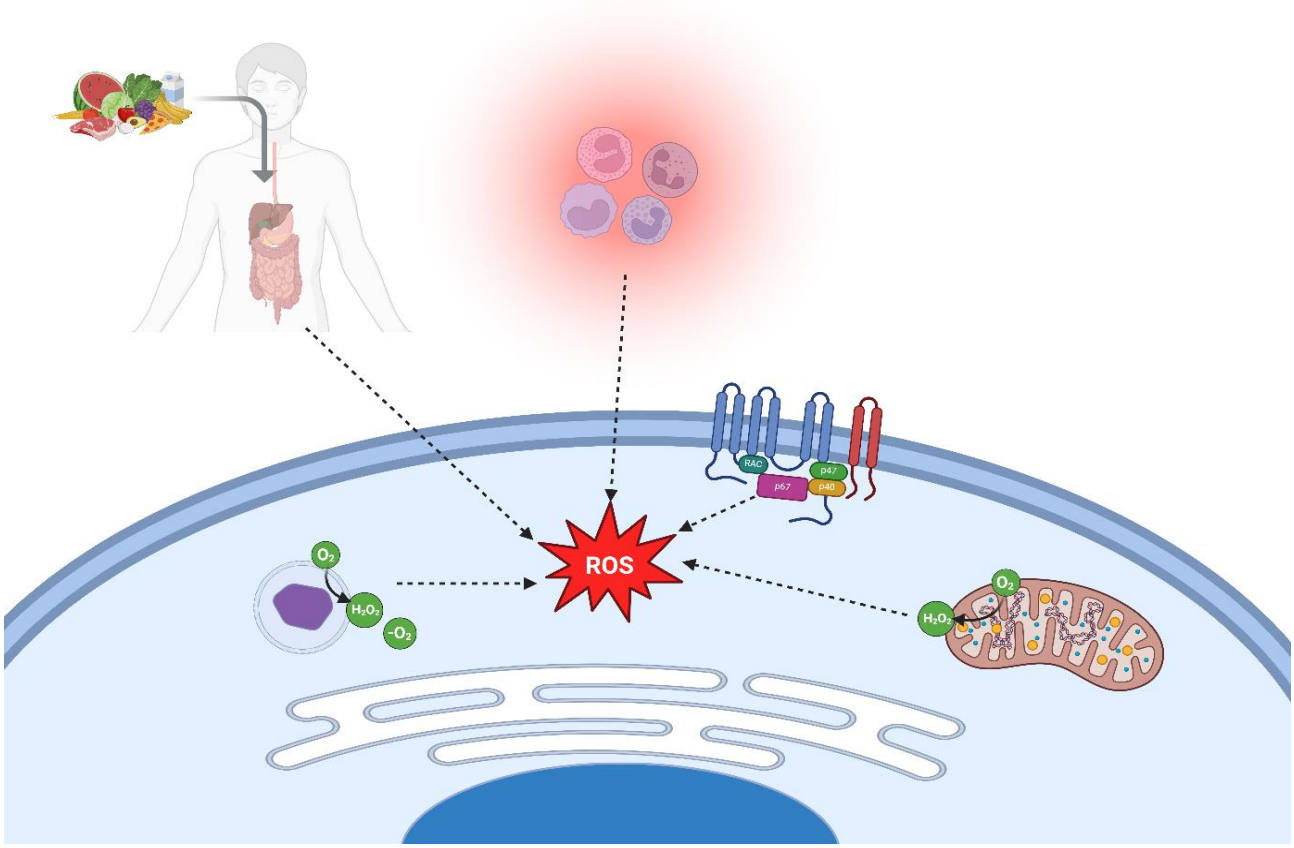
Consequentemente, a restrição proteica está associada à redução de IGF-1, a alterações na esteroidogênese ovariana e a prejuízos na formação das vilosidades placentárias, comprometendo o suprimento vascular e nutricional fetal e elevando o risco de hipóxia, trombose placentária e perda gestacional. Além disso, o catabolismo proteico excessivo favorece resistência à insulina, acúmulo lipídico hepático e aumento dos níveis de leptina, eventos relacionados à hipertensão gestacional e à pré-eclâmpsia (MARESCA S, et al., 2018).

Paralelamente, o estresse oxidativo exerce papel central na fisiologia da gravidez, sendo caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os sistemas antioxidantes. Durante a gestação, alterações metabólicas aumentam a suscetibilidade ao estresse oxidativo, que, quando exacerbado, associa-se a complicações como restrição do crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia e parto prematuro (DUHIG K, et al., 2016).

Diante disso, a defesa antioxidante materna envolve enzimas como superóxido dismutase, catalase e glutationa peroxidase, além de antioxidantes não enzimáticos obtidos pela dieta, incluindo vitaminas C e E, carotenoides e flavonoides (TOK A, et al., 2025). Nesse cenário, a placenta, devido à elevada atividade metabólica, constitui importante fonte de EROs, e o estresse oxidativo placentário excessivo compromete a vascularização e a função de troca materno-fetal, contribuindo para distúrbios hipertensivos gestacionais (WILINSKA M, et al., 2015).

Por fim, fatores ambientais e comportamentais, como dieta inadequada, obesidade, tabagismo e poluição, intensificam a produção de EROs e reduzem a capacidade antioxidante. Assim, estratégias nutricionais que promovam a ingestão de antioxidantes naturais, como polifenóis, ácidos graxos ômega-3, selênio e zinco, representam abordagens relevantes para a prevenção de complicações gestacionais e a promoção da saúde materno-fetal (**Figura 3**) (TOK A, et al., 2025).

Figura 3 - Agentes que causam um aumento na taxa de estresse oxidativo no metabolismo celular do organismo, o qual é agravado por fatores internos da célula ou por fatores externos às células.



Nota: Criado com Power Point.
Fonte: Silva AJ, et al., 2026. Fundamentado em: Duhig K, et al., 2016; Maresca S, et al., 2018; TOK A, et al., 2025.

Canabidiol

O canabidiol (CBD) é um fitocanabinoide derivado da *Cannabis sativa L.*, planta que contém mais de 400 compostos químicos, incluindo cerca de 60 canabinoides, sendo o CBD um dos principais. Seus efeitos biológicos decorrem da modulação do sistema endocanabinoide (SE), por meio da interação com receptores distribuídos em diversos sistemas orgânicos. No sistema reprodutor feminino, o CBD interage com receptores específicos, incluindo aqueles expressos em células G, potencializando seus efeitos fisiológicos (SILVA AJ, et al., 2024).

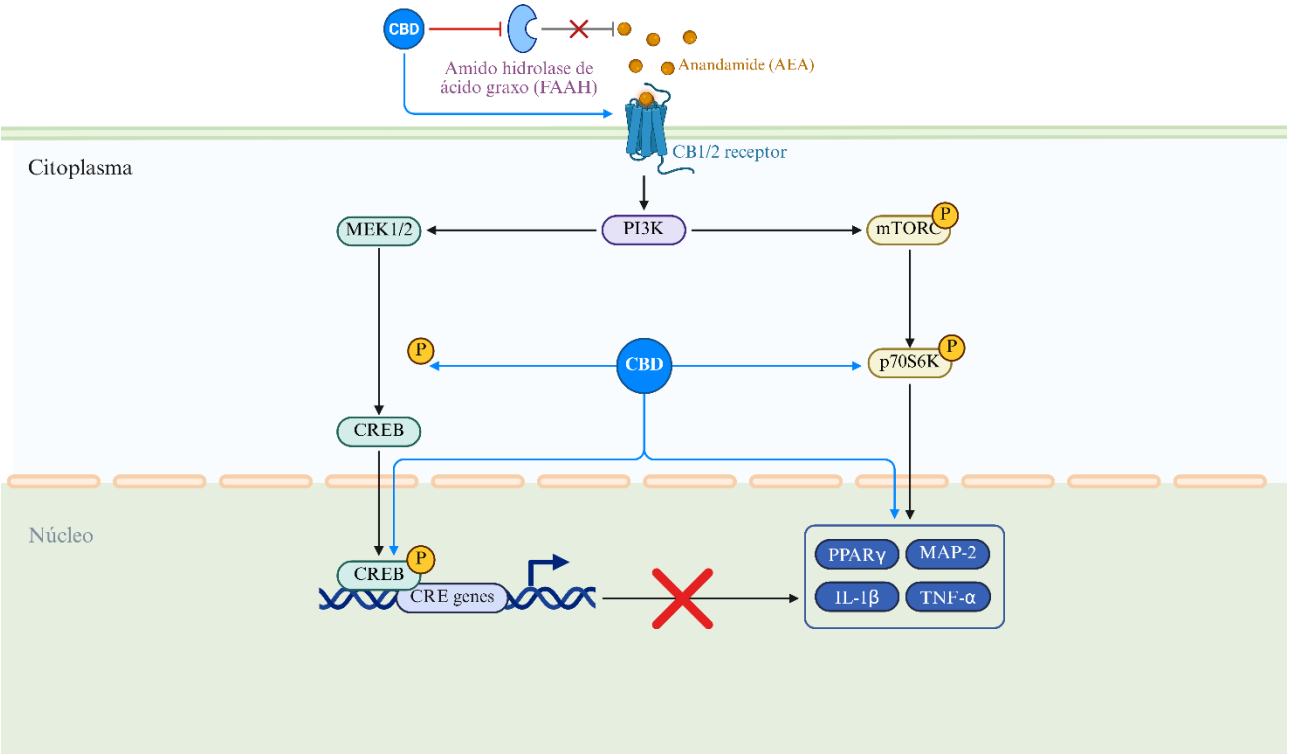
O sistema endocanabinoide regula funções essenciais como a homeostase hormonal, a comunicação celular e respostas anti-inflamatórias e antioxidantes. A interação do CBD com esse sistema pode influenciar a liberação de hormônios como prolactina e hormônio luteinizante, além de atuar no eixo hipotálamo-hipófise, estimulando a liberação de hormônios do crescimento e adrenocorticotróficos, importantes para o desenvolvimento e a resposta ao estresse celular e associações em mulheres com baixos níveis de estrogênio (LU HC e MACKIE K, 2021).

No contexto imunológico, o CBD reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α e IL-6, modulando a resposta inflamatória. Além disso, promove o aumento dos níveis de anandamida, um endocanabinoide associado à regulação da inflamação, e pode induzir apoptose em células imunológicas envolvidas em respostas inflamatórias exacerbadas, como linfócitos T e macrófagos. O CBD também exerce efeitos antioxidantes ao reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio, atribuídos à presença de grupos fenólicos em sua estrutura química. A modulação do SE permite sua atuação sobre alvos moleculares como TRPV1 e PPAR-γ, envolvidos na regulação da inflamação, do metabolismo celular e da

defesa antioxidante. Ademais, o CBD estimula enzimas antioxidantes, incluindo superóxido dismutase, catalase e glutationa peroxidase, fortalecendo os mecanismos celulares de proteção contra o estresse oxidativo (PENG J, et al., 2022).

Ao inibir a enzima FAAH, o CBD eleva os níveis de anandamida, intensificando a ativação dos receptores CB1 e CB2 e desencadeando cascatas de sinalização intracelular, como as vias PI3K-mTOR e MEK/CREB. Essas vias estão associadas à regulação transcricional e epigenética de citocinas inflamatórias e fatores nucleares, como o PPARγ (**Figura 4**) (DE ASSIS LIMA IV, et al, 2020).A sinalização mediada pela anandamida é fundamental para a implantação embrionária, o desenvolvimento placentário e a manutenção da gravidez. Desequilíbrios nesses mediadores, incluindo aqueles induzidos por substâncias exógenas como o CBD, podem comprometer o sucesso gestacional, estando associados a falhas de implantação e distúrbios placentários (SPICAROVA D e PALECEK J, 2024).

Figura 4 - Representação esquemática da modulação das vias PI3K/Akt/mTOR e CREB pelo canabidiol, destacando seu efeito anti-inflamatório e pró-regenerativo por meio da inibição da FAAH, aumento da anandamida e regulação de genes alvo.



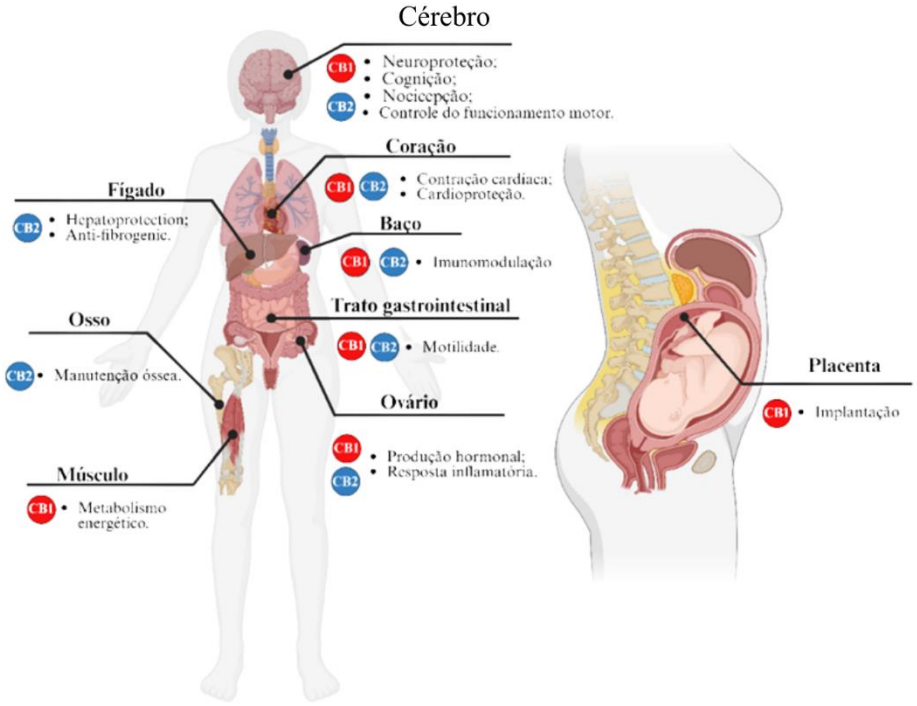
Nota: Criado com Power Point.
Fonte: Silva AJ, et al., 2026. Fundamentado em: de Assis Lima IV, et al, 2020; Silva AJ, et al., 2024; Spicarova D e Palecek J, 2024.

A modulação das vias PI3K, mTOR e CREB pelo CBD pode alterar a expressão gênica relacionada à resposta imune e ao crescimento placentário. Respostas inflamatórias desreguladas durante a gestação estão associadas a abortos e complicações gestacionais. Além disso, a capacidade do CBD de atravessar a barreira placentária pode impactar o ambiente fetal e o desenvolvimento neurocomportamental da prole (ALLEN S, et al., 2024).

O sistema endocanabinoide é composto por endocanabinoides, receptores e enzimas responsáveis por sua síntese e degradação, desempenhando papel central na homeostase, imunomodulação e desenvolvimento embrionário (KEIMPEMA E e HARKANY T, 2022). A anandamida e o 2-araquidonoilglicerol atuam principalmente nos receptores CB1 e CB2, expressos no sistema nervoso central e no sistema imunológico, respectivamente e nos demais sistemas orgânicos (**Figura 5**). Durante o início da

gestação, níveis adequados de endocanabinoides são essenciais para a receptividade endometrial e a formação da placenta, enquanto sua desregulação está associada a abortos espontâneos, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e parto prematuro (PETE DD e NAROUZE SM, 2021).

Figura 5 - Ação e distribuição dos tipos de receptores do sistema endocanabinoide expressos em diferentes sistemas orgânicos e suas respectivas funções em cada órgão.



Nota: Criado com Power Point.
Fonte: Silva AJ, et al., 2026. Fundamentado em: Pete DD e Narouze SM, 2021; Keimpema E e Harkany T, 2022; Allen S, et al., 2024.

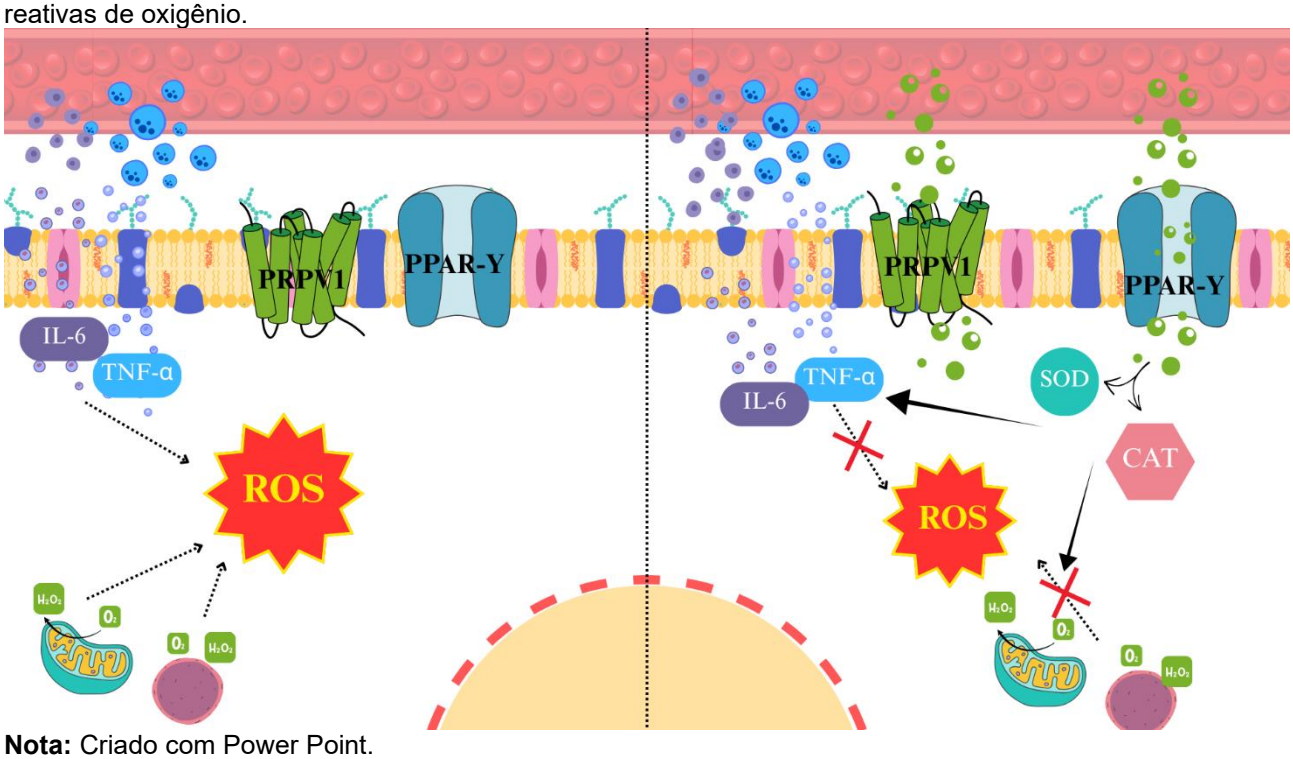
Efeitos da restrição proteica gestacional e potencial modulador do canabidiol sobre a placenta e o ovário

A gestação constitui um período de intensas adaptações fisiológicas, hormonais e metabólicas, essenciais para o adequado desenvolvimento fetal e a manutenção da homeostase materna (EJIKEME C, et al., 2025). Nesse contexto, o aporte proteico adequado é determinante para sustentar a síntese de aminoácidos, hormônios e enzimas envolvidas no crescimento fetal e na funcionalidade placentária. Entretanto, a restrição proteica compromete esse equilíbrio metabólico, reduzindo a disponibilidade de aminoácidos essenciais necessários à produção de enzimas antioxidantes, como SOD, CAT e glutationa peroxidase (GPx) (**Figura 6**) (DE MOURA TDB, et al., 2024).

Como consequência, a diminuição da atividade dessas enzimas antioxidantes resulta no acúmulo de ROS, incluindo ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila, esse excesso de ROS, por sua vez, promove a peroxidação lipídica e a formação de compostos citotóxicos, como o malondialdeído (MDA), que danificam a bicamada lipídica das membranas celulares, aumentam a permeabilidade e comprometem a integridade da barreira placentária, culminando no aumento do estresse oxidativo.

Paralelo a isso, o estresse oxidativo atua como sinalizador intracelular, ativando o fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB), o qual induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α e IL-6 (**Figura 6**). Dessa forma, estabelece-se um ambiente inflamatório exacerbado, caracterizado pelo recrutamento de macrófagos e neutrófilos e pela liberação adicional de mediadores inflamatórios, perpetuando o ciclo de dano oxidativo e inflamatório (ETIENNE R, et al., 2021).

Figura 6 - Descrição dos processos metabólicos das células placentárias que ocorrem durante a gestação em decorrência da desnutrição proteica (A) e da restrição proteica associada ao canabidiol (B). A ingestão limitada de proteínas pode desencadear diversos problemas durante a gestação, em que esse desequilíbrio, aliado à elevada taxa de metabolismo celular, promove um aumento acentuado do estresse oxidativo nas células, conforme ilustrado na **Figura A**. Na **Figura B**, embora a taxa de ROS também esteja aumentada, a presença do CBD inibe a ação de citocinas pró-inflamatórias e a produção de ROS ao estimular a síntese das enzimas antioxidantes SOD e CAT, que atuam na neutralização da produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio.



Nota: Criado com Power Point.
Fonte: Silva AJ, et al., 2026. Fundamentado em: Etienne R, et al., 2021; de Moura TDB, et al., 2024; Ejikeme C, et al., 2025.

No nível placentário, tais alterações estruturais e moleculares ocasionam a desorganização das junções intercelulares do sinciciotrofoblasto, o que compromete a integridade da barreira placentária e dificulta o transporte de oxigênio e nutrientes ao feto. Além disso, a restrição proteica reduz a proliferação e a diferenciação trofoblástica, levando à diminuição da zona labiríntica, principal região de trocas materno-fetais, e à inibição da via mTOR, essencial para a síntese proteica e o crescimento celular. Consequentemente, a supressão dessa via reduz a expressão de transportadores de aminoácidos e glicose, agravando o déficit nutricional fetal. Ademais, o estresse oxidativo e a inflamação diminuem a expressão do VEGF, comprometendo a angiogênese placentária e o fluxo sanguíneo uteroplacentário, o que culmina em restrição de crescimento intrauterino e em adaptações fetais, indo em consonância da hipótese do fenótipo econômico (LIU l, et al., 2024).

Para tanto, o canabidiol atua modulando o sistema endocanabinoide e ativando a via de sinalização mediada pelo fator de transcrição Nrf2, o que estimula a expressão de enzimas antioxidantes, como SOD, catalase e GPx. Por meio desse mecanismo, o CBD reduz a concentração de radicais livres, previne danos ao DNA e às membranas celulares e preserva a função trofoblástica, contribuindo para a manutenção da integridade estrutural e funcional da placenta (ALVES P, et al., 2021).

Concomitantemente, o canabidiol exerce a ação anti-inflamatória significativa, principalmente pela inibição da via NF-κB, suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-6 e IL-1β. Essa modulação imunológica reduz a ativação de macrófagos e outras células imunocompetentes, restabelecendo o equilíbrio entre respostas inflamatórias e anti-inflamatórias e, consequentemente, melhorando o microambiente placentário. Além disso, o CBD influencia positivamente a angiogênese

placentária ao regular a expressão de VEGF e de metaloproteinases de matriz (MMPs), promovendo o remodelamento tecidual e a formação de novos vasos sanguíneos. Desse modo, permite ampliar a perfusão uteroplacentária e o suprimento de oxigênio e nutrientes ao feto (GURM H, et al., 2021).

Desse modo, no ovário, a restrição proteica prejudica a esteroidogênese, em virtude da menor disponibilidade de substratos para a disfunção das enzimas 17β-hidroxiesteroide desidrogenase. Com isso, observa-se a redução da produção de estradiol e progesterona, hormônios fundamentais para a manutenção da gestação. Por outro lado, o aumento do estresse oxidativo e da inflamação local favorece a atresia folicular e a apoptose de células da granulosa e da teca, comprometendo a qualidade oocitária e a função reprodutiva materna. Assim, o canabidiol demonstra efeitos protetores semelhantes. Através da ativação de Nrf2 e inibição de NF-κB, o composto reduz o estresse oxidativo e inflamatório, preservando a integridade das células da granulosa e da teca, bem como a esteroidogênese. Em consequência, ocorre a manutenção da produção hormonal e a redução da apoptose e da atresia folicular, favorecendo a preservação da reserva folicular e contribuindo para a manutenção da fertilidade e da função ovariana (EKINER SA, et al., 2022).

Logo, o canabidiol exerce papel restaurador na atividade de vias anabólicas suprimidas pela restrição proteica, como mTOR e PI3K/Akt. A reativação dessas vias promove a síntese proteica, a proliferação celular e a regeneração tecidual em órgãos reprodutivos (ROSARIO FJ, et al., 2011). Portanto, ao restabelecer o equilíbrio redox e inflamatório, o CBD cria um ambiente propício à retomada da homeostase celular, possibilitando a recuperação da função placentária e ovariana.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestação é um período crítico em que as condições nutricionais da mãe e os fatores metabólicos desempenham papel determinante no desenvolvimento fetal e na saúde materna. A desnutrição proteica durante o período gestacional destaca-se como um problema significativo, principalmente em populações vulneráveis. Logo, o canabidiol atua de forma integrada sobre os principais mecanismos fisiopatológicos desencadeados pela restrição proteica gestacional. Por meio de suas ações antioxidante, anti-inflamatória e moduladora do metabolismo celular, promovendo um ambiente intrauterino mais favorável ao desenvolvimento fetal. Garantindo intervenções seguras e eficazes que promovam uma gestação saudável.

REFERÊNCIAS

1. AFTAB N, et al. Development of tailored non psychoactive Cannabis sativa L. genotypes in half sib seed progeny segregation generation adhering to requirements through morpho-cannabinoid & terpene profile diversity. Food Research International, 2025; 117476.
2. ALLEN S, et al. Cannabidiol exposure during rat pregnancy leads to labyrinth-specific vascular defects in the placenta and reduced fetal growth. Cannabis and Cannabinoid Research, 2024; 3: 766-780.
3. ALVES P, et al. Cannabidiol disrupts apoptosis, autophagy and invasion processes of placental trophoblasts. Archives of toxicology, 2021; 10: 3393-3406.
4. AVNON T, et al. The impact of a vegan diet on pregnancy outcomes. Journal of Perinatology, 2021; 5: 1129-1133.
5. AYALEW H, et al. Ontogeny and function of the intestinal epithelial and innate immune cells during early development of chicks: to explore in ovo immunomodulatory nutrition. Poultry Science, 2025; 1: 104607.
6. BUSS C, et al. Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology. Science signaling, 2012; 5: pt7-pt7.
7. CAIN JW, et al. SPARC expression in the mouse decidua, placenta, and fetus: correlations with SPP1 expression. Placenta, 2025.
8. CHEN X, et al. Proangiogenic Macrophage Development in Human Prenatal Stage: A Key Element in Maternal-Fetal Medicine Puzzle. Maternal-Fetal Medicine, 2024; 1: 5-8.

9. DE ASSIS LIMA IV, et al. Cannabidiol anticonvulsant effect is mediated by the PI3Kγ pathway. Neuropharmacology, 2020; 176: 108156.
10. DE MOURA TDB, et al. Preeclampsia and transport of ions and small molecules: A literature review. Placenta, 2024; 156: 77-91.
11. DEER E, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. Nature Reviews Nephrology, 2023; 4: 257-270.
12. DUHIG K, et al. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. Obstetric medicine, 2016; 3: 113-116.
13. EJIKEME C, et al. Respiratory physiological changes in pregnancy. Respiratory Medicine, 2025; 246: 108245.
14. EL BAKALI I, et al. A Comparative Phytocannabinoid profiling of resin from five hemp (*Cannabis sativa L.*) cultivars from central-northern Morocco. Food Chemistry Advances, 2025; 101069.
15. EKINER SA, et al. The molecular activity of cannabidiol in the regulation of Nrf2 system interacting with NF-κB pathway under oxidative stress. Redox Biology, 2022; 57: 102489.
16. ETIENNE R, et al. Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada. Rev. Virtual Quim, 2021; 1: 167-191.
17. GUO Y, et al. Maternal protein deficiency impairs peroxisome biogenesis and leads to oxidative stress and ferroptosis in liver of fetal growth restriction offspring. The Journal of nutritional biochemistry, 2023; 121: 109432.
18. GURM H, et al. Sinalização canabinoide na interação imuno-reprodutiva durante a gravidez humana. Biomedicines, 2021; 3: 267.
19. HALES CN, BARKER DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. International journal of epidemiology, 2013; 5: 1215-1222.
20. HUPPERTZ B. Trophoblast invasion: remodelling of spiral arteries and beyond. In: Preeclampsia: basic, genomic, and clinical. Singapore: Springer Singapore, 2018; 47-62.
21. JOSOWITZ R, et al. The placenta in congenital heart disease: form, function and outcomes. NeoReviews, 2023; 9: e569-e582.
22. KEIMPEMA E, HARKANY T. Molecular and cellular principles of endocannabinoid signaling and their sensitivity to cannabis in the developing brain. In: Cannabis and the Developing Brain. Academic Press, 2022. p. 149-170.
23. KHINE PP, et al. MR of fallopian tubes: MR imaging clinics. Magnetic Resonance Imaging Clinics, 2023; 1: 29-41.
24. LIU I, et al. Decoding the molecular pathways governing trophoblast migration and placental development; a literature review. Frontiers in Endocrinology, 2024; 15: 1486608.
25. LU HC, MACKIE K. Review of the endocannabinoid system. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 2021; 6: 607-615.
26. MARESCA S, et al. Effect of protein restriction of bovine dams during late gestation on offspring postnatal growth, glucose-insulin metabolism and IGF-1 concentration. Livestock Science, 2018; 212: 120-126.
27. MÜLLER O, KRAWINKEL M. Malnutrition and health in developing countries. Cmaj, 2005; 3: 279-286.
28. PAPAGEORGHIOU AT, et al. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. American journal of obstetrics and gynecology, 2018; 2: S630-S640.
29. PAULESU L, et al. hCG and its disruption by environmental contaminants during human pregnancy. International journal of molecular sciences, 2018; 3: 914.
30. PENG J, et al. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). Basic & clinical pharmacology & toxicology, 2022; 4: 439-456.
31. PETE DD, NAROUZE SM. Endocannabinoids: Anandamide and 2-arachidonoylglycerol (2-AG). In: Cannabinoids and Pain. Cham: Springer International Publishing, 2021; 63-69.
32. REYNOLDS LP, et al. Developmental programming of fetal growth and development. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 2019; 2: 229-247.

33. ROSARIO FJ, et al. Maternal protein restriction in the rat inhibits placental insulin, mTOR, and STAT3 signaling and down-regulates placental amino acid transporters. Endocrinology, 2011; 3: 1119-1129.
34. SILVA AJ, et al. Uso do canabidiol (Cannabis sativa L.) como possível forma de tratamento para doença trofoblástica gestacional associada a Mola Hidatiforme. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2024; 9: e17261.
35. SPICAROVA D, PALECEK J. Anandamide-mediated modulation of nociceptive transmission at the spinal cord level. Physiological Research, 2024; 1: S435.
36. STANZIANO A, et al. The use of real time strain endometrial elastosonography plus endometrial thickness and vascularization flow index to predict endometrial receptivity in IVF treatments: a pilot study. BMC Medical Imaging, 2023; 1: 130.
37. STEPHENS TV, et al. Healthy pregnant women in Canada are consuming more dietary protein at 16- and 36-week gestation than currently recommended by the Dietary Reference Intakes, primarily from dairy food sources. Nutrition research, 2014; 7: 569-576.
38. SURYAWANSHI H, et al. A single-cell survey of the human first-trimester placenta and decidua. Science advances, 2018; 10: eaau4788.
39. TOK A, et al. The effect of mode of delivery on oxidative stress and antioxidant parameters in the mother, neonate and maternal milk. BMC Pregnancy and Childbirth, 2025; 25: 726.
40. WILINSKA M, et al. Oxidative stress and total antioxidant status in term newborns and their mothers. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2015; 22: 4.