SIMPAR
Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná
Realização
IN2 Instituto Integrado de Ciência e Tecnologia
Centro Universitário Integrado
Núcleo de Empreendedorismo, Pesquisa e Extensão Integrado
Apoio
Fundação Araucária
Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Paraná

Uso do Canabidiol e Tetrahidrocanabinol para tratamentos neurológicos.

Thamyris Conrado, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil.
Emanoelle de Oliveira, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil.
Lais de Souza Braga, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil, lais.souza@grupointegrado.br.

Resumo em português: A *Cannabis sativa*, pertencente à família *Cannabaceae*, é composta por mais de 500 compostos, incluindo cerca de 100 canabinoides. Os principais são o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), que é o principal composto psicoativo e está associado a diversos efeitos terapêuticos e adversos, e o canabidiol (CBD), que é não psicoativo e possui propriedades ansiolíticas e antipsicóticas. Este artigo teve como objetivo analisar o potencial terapêutico dos fitocanabinoides em doenças neurológicas, incluindo a epilepsia, doença de Huntington, doença de Parkinson, síndrome de Lennox-Gastaut, complexo de esclerose tuberosa, esclerose múltipla, isquemia cerebral (em modelos *in vitro*), espasticidade pós-acidente vascular cerebral e encefalomielite autoimune experimental. Foram encontrados resultados promissores para o tratamento das doenças neurológicas, utilizando tanto o CBD isolado e mostrando assim suas propriedades neuroprotetoras, quanto na terapia combinada de THC e CBD, embora a literatura não apresente evidências robustas.Os fitocanabinoides THC e CBD mostram potencial terapêutico no tratamento de condições neurológicas, com bons resultados principalmente em espasticidade e epilepsias. A combinação de ambos oferece benefícios terapêuticos, mas mais estudos são necessários para avaliar sua segurança e eficácia a longo prazo.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*. Transtornos neurológicos. Maconha medicinal.

Resumo em inglês: Cannabis sativa, a member of the Cannabaceae family, comprises more than 500 compounds, including approximately 100 cannabinoids. The main ones are delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), which is the main psychoactive compound and is associated with several therapeutic and adverse effects, and cannabidiol (CBD), which is non-psychoactive and has anxiolytic and antipsychotic properties. This article aimed to analyze the therapeutic potential of phytocannabinoids in neurological diseases, including epilepsy, Huntington's disease, Parkinson's disease, Lennox-Gastaut syndrome, tuberous sclerosis complex, multiple sclerosis, cerebral ischemia (*in vitro* models), post-stroke spasticity, and experimental autoimmune encephalomyelitis. Promising results have been found for the treatment of neurological diseases, especially in the combination therapy of THC and CBD, although the literature does not present robust evidence. Phytocannabinoids THC and CBD show therapeutic potential in treating neurological conditions, with good results mainly in spasticity and epilepsy. The combination of both offers therapeutic benefits, but more studies are needed to assess their long-term safety and efficacy.

Keywords: *Cannabis sativa*. Nervous System Diseases. Medical Marijuana

INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é uma planta psicoativa que pertence à família *Cannabaceae*, contendo mais de 500 compostos, dos quais cerca de 100 são

canabinoides, frequentemente denominados fitocanabinoides (1-3). Os canabinoides mais abundantes na *C. sativa* são o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O THC é o composto psicoativo predominante e está associado a potenciais efeitos terapêuticos, mas também pode causar efeitos adversos, como comprometimento cognitivo, intoxicação, aumento da ansiedade, episódios psicóticos e risco de abuso. O CBD é um canabinoide não psicoativo que possui propriedades ansiolíticas e antipsicóticas, as quais podem ajudar a mitigar alguns dos riscos associados ao uso do THC (3-6).

Diante da crescente necessidade de tratamentos alternativos para condições neurológicas complexas, especialmente em casos onde as terapias convencionais mostram-se insuficientes, a investigação de novas abordagens terapêuticas torna-se fundamental. Neste contexto, diversas condições neurológicas têm sido objeto de estudo quanto ao potencial terapêutico dos canabinoides (7).

A epilepsia é um distúrbio crônico que afeta mais de 70 milhões de pessoas globalmente. Apesar da existência de mais de 20 medicamentos anticonvulsivantes para o tratamento sintomático das crises epilépticas, aproximadamente um terço dos pacientes enfrentam crises refratárias à farmacoterapia. Aqueles com epilepsia resistente a medicamentos apresentam riscos elevados de morte prematura, lesões, disfunção psicossocial e diminuição da qualidade de vida, tornando urgente o desenvolvimento de terapias mais eficazes (8).

A doença de Huntington (DH) é uma condição hereditária que provoca uma progressão inexorável de distúrbios motores, cognitivos e psiquiátricos. Nos estágios iniciais, os sintomas podem não ser claramente incapacitantes, e o paciente pode apresentar falta de consciência sobre sua condição, fenômeno conhecido como anosognosia (9).

A doença de Parkinson (DP) é a segunda condição neurodegenerativa mais comum, com um aumento significativo em sua prevalência nas últimas três décadas. Fatores ambientais e genéticos desempenham um papel importante na fisiopatologia dessa doença, sendo que 5% a 10% dos casos têm uma causa monogênica (10).

A síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epiléptica grave, caracterizada por epilepsia resistente a medicamentos, múltiplos tipos de convulsões que começam na infância, um padrão típico de pico-onda lento no eletroencefalograma e disfunção cognitiva (11).

Levando em consideração as doenças descritas e as que serão descritas ao longo deste estudo como: esclerose múltipla, esclerose tuberosa, espasticidade pós AVC, isquemia cerebral, encefalomielite autoimune experimental e encefalomielite de murina de theiler da EM, a literatura demonstra que a *C. sativa* e os canabinoides têm efeitos positivos em diversos distúrbios neurológicos em humanos, incluindo dor neuropática, enxaqueca, esclerose

múltipla, doença de Parkinson, doença de Huntington e doença do neurônio motor (12). Assim, este artigo de revisão teve como objetivo avaliar a eficácia das aplicações terapêuticas de compostos isolados da *C. sativa* com ênfase nos fitocanabinoides THC e CBD nas doenças neurológicas.

MÉTODO

Este artigo consiste em uma revisão de literatura integrativa conduzida a partir da base de dados PubMed, realizada por dois pesquisadores independentes (EO e TC) e um pesquisador especialista (LSB). A revisão seguiu uma estratégia de busca estruturada utilizando descritores Mesh (Medical Subject Headings) com os termos: canabidiol, cannabis, dronabinol, medical marijuana, delta(9-11)-tetrahidrocannabinol.

Em seguida, os Meshs foram combinados em blocos utilizando operadores booleanos: ((((("Cannabis"[Mesh]) OR ("Cannabidiol"[Mesh])) AND (("Cannabis"[Mesh]) OR ("Dronabinol"[Mesh]))) AND (("Cannabis"[Mesh]) OR ("Medical Marijuana"[Mesh]))) AND (("Cannabis"[Mesh]) OR ("delta(9-11)-tetrahydrocannabinol" [Supplementary Concept]))) AND (("Dronabinol"[Mesh]) OR ("delta(9-11)-tetrahydrocannabinol" [Supplementary Concept]))) AND (((((("Cannabidiol"[Mesh]) OR ("Cannabis"[Mesh])) OR ("Medical Marijuana"[Mesh])) OR ("Dronabinol"[Mesh])) OR ("delta(9-11)-tetrahydrocannabinol" [Supplementary Concept])).

Na estratégia de busca bibliográfica realizada no PubMed, foram aplicados filtros específicos para refinar os resultados e garantir a atualidade e acessibilidade das publicações. Os critérios de inclusão compreenderam: artigos com acesso completo gratuito (free full text), publicados no período de 2014 a 2024, e disponíveis nos idiomas inglês ou português. Importante ressaltar que não foram utilizados termos específicos para doenças neurológicas na estratégia de busca inicial, visando não restringir excessivamente o número de resultados. Assim, a seleção dos artigos foi realizada por meio de uma análise manual após a aplicação dos filtros iniciais. A leitura foi iniciada com os títulos e resumos dos estudos, e, na fase final, procedeu-se com a leitura completa dos artigos e de suas respectivas referências. Esse processo complementar permitiu uma seleção mais abrangente e criteriosa, garantindo a inclusão dos estudos mais relevantes para a revisão.

A primeira etapa consistiu na exclusão de artigos que não estavam relacionados ao objetivo principal deste estudo, que visava avaliar a eficácia do uso de THC e CBD no tratamento de doenças neurológicas. A exclusão foi realizada com base na análise de título e resumo, enquanto os artigos que estavam alinhados com o objetivo do trabalho foram selecionados para inclusão.

Na segunda etapa de seleção, os artigos que apresentavam o texto completo foram distribuídos entre os pesquisadores para uma análise detalhada e independente. O objetivo desta fase foi avaliar a elegibilidade dos artigos de acordo com os critérios definidos pelos objetivos específicos do estudo, os quais incluíam: relatar as doenças neurológicas que podem ser tratadas com a medicação em questão; descrever os conceitos utilizados nos estudos; identificar as formas de obtenção e uso terapêutico do THC e CBD. Em situações de discordância sobre a inclusão ou exclusão de um artigo, a decisão final foi alcançada por consenso entre os avaliadores. Além disso, foi realizada uma busca manual nas referências dos artigos selecionados para identificar estudos adicionais relevantes que não haviam sido encontrados na busca eletrônica inicial.

REVISÃO DE LITERATURA

Foram selecionados 17 estudos após aplicação dos critérios pré determinados para seleção das publicações científicas (Figura 1), incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e experimentais, que investigaram o uso de canabinoides em diferentes condições neurológicas. Os estudos abordaram principalmente o uso de CBD isolado, THC isolado ou suas combinações (como o Sativex®) no tratamento de epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Huntington e espasticidade pós-AVC, e estão apresentados na Tabela 1.

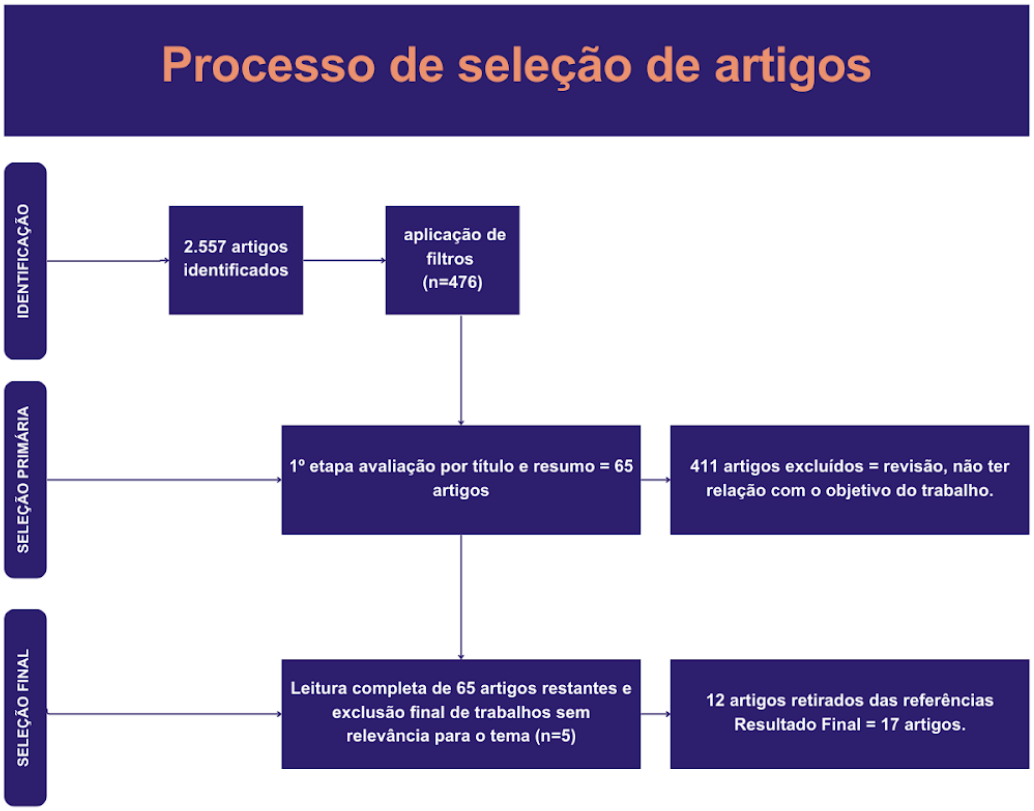

Figura 1 – Fluxograma representativo do processo de seleção de artigos para a revisão de literatura integrativa sobre o uso do Canabidiol e Tetrahidrocanabinol para tratamentos neurológicos.

Tabela 1.Características e principais resultados dos estudos sobre o uso de canabinoides em doenças neurológicas.

Artigo	Tratamento	Eficácia/Resultado	Desfecho
17	35 pacientes pediátricos (+3 meses, -18 anos): 1 grupo recebeu CBD isolado (Adven 150 mg/mL)(19 pacientes), outro grupo recebeu CBD de amplo espectro (Adven 50 mg/mL) ou CBD combinado com Δ9-THC (Bedrolite 10% CBD/1% Δ9-THC)(17 pacientes). Tempo de tratamento de 8,5 meses, 4 meses e 12 meses, respectivamente.	65,7% dos pacientes tiveram uma redução de 50% na frequência de convulsões.	O tratamento com Δ9-THC está associado a uma redução das crises em comparação com o isolado de CBD ou o extrato de planta inteira CBD. 94,1% dos prescritos CBD e Δ9-THC sofreram uma redução de 50% na frequência de convulsões, significativamente maior do que o tratamento sem Δ9-THC
20	224 participantes randomizados, com idades entre 1 e 65 anos, sendo 93 mulheres. Os pacientes foram tratados por 16 semanas com canabidiol (25 ou 50 mg/kg/dia) ou placebo correspondente.	A redução percentual da linha de base no tipo de convulsão foi de 48,6% para o grupo CBD25 (25 mg/kg/dia), 47,5% para o grupo CBD50 (50 mg/kg/dia) e 26,5% para o grupo placebo.	O canabidiol reduz significativamente as convulsões em relação ao placebo. E a dose de 25mg/kg é considerada mais segura do que a dose de 50mg/kg.
22	Um estudo com 21 crianças avaliou os efeitos da dosagem de um tratamento. A mediana de idade foi de 10,3 anos. durante o estudo, foram utilizados pelo menos nove produtos comerciais diferentes, com concentrações variadas	No estudo, 24% das crianças apresentaram alguma melhora nas convulsões, com 85% dos pais relatando redução na frequência das crises.	O estudo indicou que os extratos orais de cannabis (OCE) podem ter algum benefício na epilepsia pediátrica, no entanto, essa taxa é inferior à de ensaios clínicos controlados. Apenas duas crianças tiveram redução significativa de mais de 90%, e melhorias na eletroencefalografia foram observadas em dois dos nove monitorados. Apesar da baixa taxa de resposta, muitas famílias continuaram o uso, sugerindo a busca por alternativas devido à falta de opções eficazes.
24	O estudo recrutou 171 pacientes com epilepsia resistente ao tratamento, que haviam falhado com uma mediana de seis medicamentos e usavam três simultaneamente. O tratamento consistiu em 2 semanas de ajuste de dose, começando com 2,5 mg/kg/dia, seguidas por 12 semanas de dose estável de 20 mg/kg de CBD oral ou placebo diariamente por 14 semanas.	A redução percentual de crises convulsivas foi de 43,9% no grupo CBD e 21,8% no grupo placebo.	O estudo mostrou que o canabidiol, como terapia adicional, reduziu significativamente as crises epilépticas com queda em comparação ao placebo. Porém resultados a longo prazo ainda devem ser avaliados.

25	Um estudo com 74 pacientes pediátricos (1 a 18 anos) com epilepsia intratável resistente a mais de 7 medicamentos antiepiléticos avaliou o uso de uma fórmula contendo CBD e THC na proporção de 20:1, dissolvidos em azeite de oliva. A dose de CBD administrada variou entre 1 e 20 mg/kg/dia, investigando a eficácia desse tratamento em casos de epilepsia resistente.	A maioria das crianças (89%) teve redução na frequência das convulsões: 18% reduziram entre 75-100%, 34% entre 50-75%, 12% entre 25-50% e 26% tiveram redução menor que 25%. Porém, 7% dos pacientes relataram agravamento das convulsões e precisaram interromper o uso do CBD.	Os resultados são favoráveis, o óleo de CBD reduziu as convulsões em 89% dos pacientes, com uma diminuição média de 40,8%. Porém são necessários mais ensaios prospectivos e bem projetados utilizando CBD.
26	A pesquisa obteve 200 respostas, das quais 117 foram válidas. A maioria dos pais usou extratos de óleo com CBD, administrados 2 a 3 vezes ao dia. A maioria indicou uma proporção de CBD para THC de pelo menos 15:1, e a dosagem média de CBD foi de 4,3 mg/kg/dia entre 46 pais que informaram o peso da criança e a dosagem.	A maioria dos pais (85%) relatou uma redução na frequência das crises após o uso de CBD, com 14% indicando liberdade total de crises. Embora cinco respondentes tenham notado aumento nas crises e 11 não tenham percebido mudanças, a maioria observou melhorias ou pioras dentro de 14 dias.	Este estudo indica que produtos contendo CBD podem ser eficazes e bem tolerados no tratamento de várias formas de epilepsia infantil refratária, com a maioria dos pais relatando melhorias na frequência das crises, embora alguns tenham notado agravamento ou nenhuma mudança..
34	Um estudo recrutou 26 pacientes das clínicas de DH do Hospital Ramón y Cajal. Os pacientes foram randomizados para dois grupos: o Grupo A, que recebeu Sativex® seguido de placebo, e o Grupo B, que recebeu placebo seguido de Sativex®. Cada bloco de tratamento durou 12 semanas, separados por um período de 4 semanas.	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a tolerabilidade do Sativex® e do placebo. Um total de 20 pacientes tolerou os 12 sprays diários de Sativex®, enquanto 22 pacientes toleraram os 12 sprays diários de placebo.	o desenho experimental talvez tenha sido adequado para mostrar segurança, mas não bem adequado para provar eficácia. Estudos adicionais de maior duração provavelmente serão mais eficazes do que estudos cruzados.
51	O estudo envolveu 21 pacientes com DP, sem demência ou comorbidades psiquiátricas. Os pacientes foram tratados com CBD na dosagem de 75 mg/dia ou 300 mg/dia. As avaliações foram realizadas uma semana antes do início do tratamento e na última semana de tratamento.	Os resultados indicaram que não houve diferenças significativas nos escores da UPDRS, BDNF ou H1-MRS entre os grupos de tratamento. No entanto, uma diferença significativa foi observada nos escores do PDQ-39 (questionário utilizado para avaliar a qualidade de vida de pacientes com DP) entre os grupos placebo e CBD.	As descobertas sugerem um benefício potencial do CBD na melhoria das medidas de qualidade de vida entre pacientes com DP sem comorbidades psiquiátricas. No entanto, mais estudos com amostras maiores e objetivos mais específicos são necessários para tirar conclusões definitivas sobre os efeitos terapêuticos do CBD na DP.

59	O estudo envolveu 191 pacientes na Fase A, dos quais 106 seguiram para a Fase B, recebendo o spray Sativex® (contendo THC e CBD) ou placebo como terapia adicional para espasticidade resistente em EM. Após 4 semanas, os pacientes com 20% de melhora foram randomizados para continuar com o tratamento por mais 12 semanas. Durante o estudo, a otimização das medicações foi permitida.	O tratamento demonstrou eficácia no manejo da espasticidade em pacientes com EM, com 77,4% dos usuários apresentando melhora significativa após 12 semanas, em comparação com 32,1% no grupo placebo. Também foram observadas reduções relevantes na dor e outros sintomas.	O spray oromucosal de THC foi eficaz como terapia adicional para a espasticidade em pacientes com EM resistente ao tratamento padrão. Após 12 semanas, uma proporção significativamente maior de pacientes que usaram o spray apresentou melhorias clinicamente relevantes na espasticidade em comparação com o grupo placebo. Além disso, o tratamento foi bem tolerado, com eventos adversos geralmente leves e moderados, e não houveram novas preocupações de segurança.
60,61	O estudo randomizado incluiu 134 pacientes, sendo 119 com EM e 15 com lesão medular. Os pacientes foram divididos em quatro grupos: THC, CBD, combinação de THC e CBD, ou placebo, com um tratamento de 6 semanas. As doses foram ajustadas durante 3 semanas, com doses máximas de 22,5 mg de THC, 45 mg de CBD, ou a combinação de ambos. Após 3 semanas com doses fixas, seguiu-se uma fase de eliminação de 1 semana.	Todos os quatro grupos tiveram uma diminuição significativa na intensidade média de dor neuropática central e intensidade média da espasticidade desde a linha de base até o desfecho na análise, ao comparar os três grupos de tratamento ativo com o placebo, não foi encontrada diferença significativa na intensidade média da dor e espasticidade	Não foi observada diferença significativa entre o placebo e os tratamentos ativos com cápsulas orais de THC ou CBD isolados, ou sua combinação, em relação à espasticidade ou outras condições neurológicas e musculares em pacientes com EM ou lesão medular.
62	Um estudo com 24 pacientes com EM progressiva e espasticidade moderada consistiu em duas fases: uma de titulação de dose cruzada e outra de tratamento controlado por placebo de 4 semanas. Os pacientes receberam três doses consecutivas de 9-THC (3, 5 e 8 mg) ou placebo, com intervalos de 100 minutos, totalizando 16 mg diários, caso bem tolerado.	A espasticidade subjetiva, medida pela Escala de Avaliação Numérica (NRS), melhorou após 2 e 4 semanas de tratamento. A Escala de Avaliação Revisada (RRS) para dor, aplicada em 17 pacientes, mostrou uma redução significativa da dor, com uma diminuição média de 1,27 pontos.	Neste estudo de 4 semanas, o tratamento com THC reduziu significativamente a dor e a espasticidade em comparação com o placebo, mas apenas quando as medidas foram feitas na clínica, não no diário. Outros desfechos clínicos não mostraram diferença significativa entre o tratamento ativo e o placebo.

63	Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou o efeito de canabinoides em 134 participantes, incluindo 23 pacientes EM, com idade média de 52 anos (21-67 anos). Os participantes receberam cápsulas orais contendo THC (máximo de 22,5 mg/dia), CBD (máximo de 45 mg/dia), uma combinação de THC e CBD, ou placebo, divididas em três administrações diárias.	Não foi observada diferença na eficácia entre os medicamentos à base de Cannabis e o placebo, sendo que a resposta ao placebo foi significativa.	Dados indicam que o CBM pode ser usado com segurança em uma população de pacientes; no entanto, a resposta ao placebo é considerável. Estudos com intervalos mais curtos entre a amostragem e com maior duração são propostos no futuro para investigar a semivida terminal do THC e CBD e/ou os parâmetros PK/PD em um ambiente agudo.
65	Um estudo avaliou os efeitos do CBD e do THC em um modelo in vitro de isquemia cerebral, utilizando fatias de 420 µm de espessura do hipocampo de ratos Wistar machos e fêmeas com 7 a 9 dias de idade. As fatias foram expostas à falta de glicose e oxigênio para investigar como os canabinoides afetam a degeneração neuronal e a ativação da glia, contribuindo para a compreensão dos seus efeitos neuroprotetores em condições de isquemia cerebral.	O CBD mostrou efeitos neuroprotetores enquanto o THC piorou a neurodegeneração causada pela isquemia.	Os canabinoides podem ter efeitos neurotóxicos ou neuroprotetores, dependendo do tipo. O CBD mostrou propriedades protetoras, enquanto o THC teve efeitos prejudiciais. O CBD é promissor para estudos clínicos e uso terapêutico, mas seus benefícios podem ser anulados por altos níveis de THC.
77	O estudo sobre espasticidade pós-AVC incluiu 41 pacientes, dos quais 34 foram analisados após 7 desistências. Os pacientes começaram com um spray Sativex® a cada 2 dias e aumentaram gradualmente até 12 sprays diários, divididos entre manhã e noite, durante 14 dias.	Na fase 1, 41,2% dos pacientes do grupo placebo e 35,3% do grupo nabiximols (Sativex®) apresentaram melhora de 20%. Na fase 2, os resultados foram 17,6% para placebo e 29,4% para nabiximols. No total, 29,4% responderam ao placebo e 32,4% ao nabiximols.	Mais pesquisas em pacientes com espasticidade pós-AVC e dor intensa são necessárias para avaliar o efeito dos nabiximols. O estudo mostrou uma melhora de 30%, apenas 11,8% no placebo e 17,6% no nabiximols tiveram esse resultado na fase 1; na fase 2, ambos os grupos apresentaram 5,9%. No total, 8,8% responderam ao placebo e 11,8% ao nabiximols.
83	6 camundongos fêmeas (6-8 semanas) com encefalomielite autoimune experimental (EAE) foram tratados com injeções intraperitoneais diárias de THC e CBD em proporção 1:1 (10 mg/kg cada) durante 18 dias.	Mostrou diminuição significativa da neuroinflamação e do dano, o tratamento com THC + CBD foi capaz de reduzir a gravidade da doença EAE e promover e promover uma resposta anti-inflamatória.	THC + CBD pode suprimir a neuroinflamação e os sinais clínicos da EAE.

84	Um estudo com grupos de 10 camundongos fêmeas C57BL/6, com 6 a 8 semanas de idade, investigou os efeitos do tratamento com CBD em camundongos com EAE. O tratamento com CBD (20 mg/kg) foi iniciado no início dos sinais clínicos, no dia 9, e administrado diariamente até o final do estudo, no dia 25.	O CBD mostrou ser eficaz no tratamento da EAE. Ele reduziu os sintomas de paralisia, diminuiu a infiltração de células T no sistema nervoso central e reduziu a produção de citocinas inflamatórias. O CBD também aumentou a presença de células supressoras que ajudam a controlar a resposta imune.	O CBD é eficaz na atenuação da EAE, indicado por uma diminuição nos sinais clínicos, atraso no início da doença, infiltração celular diminuída e danos nos tecidos no sistema nervoso central (SNC).
91	Um estudo com 90 camundongos femininos SJL, com 4 semanas de idade, avaliou os efeitos do tratamento com diferentes formulações de canabinoides. Os camundongos foram tratados por 10 dias consecutivos com Sativex® (10 mg/kg, contendo 5 mg/kg de Δ9-THC-BDS e 5 mg/kg de CBD-BDS), CBD-BDS isolado (5 mg/kg), Δ9-THC-BDS isolado (5 mg/kg) ou com uma quantidade equivalente do veículo, administrado via injeção intraperitoneal uma vez por dia. O estudo avaliou os efeitos nas atividades motoras dos animais.	O tratamento com Sativex® aboliu esses déficits motores. O mesmo grau de melhora motora foi observado após o tratamento com CBD-BDS sozinho, enquanto que 9-THC-BDS provocou uma melhora mais fraca	O tratamento com Sativex® demonstrou benefícios significativos, incluindo melhorias na atividade motora, redução de infiltrados no SNC, diminuição da atividade da microglia, proteção contra o dano axonal e restauração da morfologia da mielina. Embora haja intensa pesquisa na área, ainda não existem tratamentos eficazes para modificar a progressão da EM. A aprovação do Sativex® para o manejo da espasticidade e da dor neuropática na EM abre novas possibilidades para investigar seu potencial terapêutico como agente modificador da doença.

Epilepsia

A epilepsia é caracterizada por um risco elevado de crises epilépticas não provocadas (13). Os indivíduos com epilepsia enfrentam um aumento significativo na morbidade e mortalidade, devido aos efeitos diretos e indiretos das crises. As causas diretas incluem a morte súbita inesperada na epilepsia, o estado de mal epiléptico e lesões traumáticas. Já as causas indiretas abrangem distúrbios psicológicos, aspiração pulmonar e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos anticonvulsivantes (14). Globalmente, a epilepsia afeta cerca de 65 milhões de pessoas, e entre crianças e adolescentes com menos de 19 anos, a prevalência é de cerca de 7,24 casos por 1.000 indivíduos (15). Dada essa realidade, existe uma grande demanda por novas abordagens terapêuticas para tratar a TRE (16).

Na análise de 35 crianças (0-18 anos) com TRE, 65,7% dos pacientes apresentaram redução de 50% nas convulsões. O grupo que recebeu CBD/THC alcançou a maior taxa de resposta, com 94,1% de eficácia, enquanto o grupo que recebeu CBD isolado apresentou resultados menos expressivos (17). Estes resultados corroboram com evidências anteriores sobre as propriedades anticonvulsivantes do CBD e sua eficácia em casos de TRE. Entretanto, a resposta limitada ao CBD isolado em alguns pacientes, caracterizada pela persistência de alta taxa de recorrência das convulsões, sugere a necessidade de abordagens terapêuticas alternativas. A superioridade estatisticamente significativa do tratamento com Δ9-THC, quando comparado ao CBD isolado e ao extrato de planta inteira de CBD, indica que a terapia combinada CBD/THC pode representar uma opção mais eficaz para pacientes com TRE refratários ao tratamento convencional (17,19-21).

O uso de cannabis medicinal, especialmente os extratos de CBD e THC, tem se mostrado uma alternativa promissora no tratamento da epilepsia refratária, como evidenciado em diversos estudos. Em um estudo conduzido com 21 crianças diagnosticadas com epilepsia refratária, observou-se que 24% dos participantes apresentaram uma redução significativa (>50%) na frequência das convulsões após o uso de extratos orais de cannabis. No entanto, 14% dos pacientes interromperam o tratamento devido ao agravamento das crises. A dosagem utilizada foi de aproximadamente 1 mg/kg/dia, significativamente inferior às doses de 5 a 20 mg/kg/dia observadas em ensaios randomizados, o que sugere um efeito dose-resposta. A ausência de um grupo placebo e a falta de uma dosagem padronizada dificultam a interpretação dos resultados, um desafio comum em estudos observacionais (22-24). Nesse contexto, não é surpreendente que a redução das convulsões tenha sido inferior à observada em estudos anteriores, nos quais as dosagens eram mais elevadas (22). A subdosagem neste estudo pode ser explicada por limitações financeiras, uma vez que as famílias arcaram com o custo do tratamento. Além disso, a taxa de descontinuação devido a efeitos colaterais foi semelhante à observada em

estudos prospectivos randomizados, indicando que os efeitos adversos, como sonolência e agravamento das crises, são comuns em ambos os tipos de estudo (22,24).

Um estudo envolvendo 74 pacientes atendidos em quatro centros terciários especializados em epilepsia pediátrica em Israel. A pesquisa seguiu uma abordagem criteriosa, limitando o THC a 0,5 mg/kg/dia, bem abaixo da margem de segurança recomendada, para minimizar os riscos de efeitos adversos. Com uma duração média de exposição ao tratamento de 5,5 meses e acompanhamento médio de 10 meses, observou-se que a maioria dos pacientes (89%) relatou uma redução significativa na frequência de convulsões. Entretanto, os desafios associados à falta de dados prévios sobre a segurança e eficácia do CBD e à dosagem segura de THC influenciaram a decisão de três centros em ajustar gradualmente as doses do óleo de cannabis, resultando em apenas 17% dos pacientes atingindo uma dosagem de CBD superior a 10 mg/kg/d. Apesar da eficácia observada, efeitos colaterais foram reportados, como sonolência e fadiga, que, embora comuns, foram geralmente temporários e comparáveis aos associados aos antiepilépticos tradicionais. Em contrapartida, 7% dos pacientes experimentaram uma piora das convulsões, o que levou à interrupção do tratamento com CBD; contudo, essa piora pode ser parcialmente atribuída à evolução natural da doença. Esse cenário destaca tanto o potencial terapêutico quanto os desafios relacionados ao uso do óleo de cannabis medicinal, enfatizando a necessidade de estudos adicionais para determinar regimes de tratamento mais seguros e eficazes (25).

Em um estudo de coorte envolvendo 117 crianças, a maioria dos pais relatou melhorias no quadro de epilepsia dos filhos após o uso de extratos de CBD, com 85% mencionando redução nas crises e 14% relatando a total liberdade das convulsões. No entanto, a dosagem de CBD foi relativamente baixa (4,3 mg/kg/dia), e a ausência de controle placebo limitou a precisão dos resultados. O estudo sugere que os produtos com CBD podem ser eficazes e bem tolerados no tratamento de epilepsias infantis refratárias, mas os autores concluem que são necessários mais estudos clínicos rigorosos para uma avaliação adequada do uso do CBD em crianças com epilepsia, além de alertar para a necessidade de supervisão médica ao utilizar esses produtos (26).

Nos estudos sobre o uso de cannabis medicinal em indivíduos com epilepsia, observou-se que uma parte significativa dos participantes relatou eventos adversos, alguns dos quais foram classificados como graves. Os efeitos colaterais mais frequentes incluíram fadiga e sonolência, além de um aumento nas convulsões em alguns casos. Outros eventos adversos, como anorexia, ansiedade, constipação, náusea, sepse, vômito e perda de peso, também foram reportados, embora em proporções menores (17-26). Um aspecto crucial é o percentual de pacientes que apresentaram agravamento das crises (7-14%), ressaltando a necessidade de monitoramento cuidadoso (22,23).

Durante o acompanhamento, foram identificadas pequenas anormalidades nas contagens sanguíneas e nas enzimas hepáticas, mas sem relevância clínica significativa (18). Além disso, algumas famílias mencionaram um aumento do apetite, enquanto outras relataram reações adversas como irritabilidade, insônia, confusão, e comportamentos obsessivos ou agressivos (26). Esses achados ressaltam a importância de um monitoramento cuidadoso dos efeitos colaterais durante o tratamento com canabinoides, dada a diversidade e complexidade das reações observadas.

A análise conjunta dos estudos revela padrões significativos na eficácia e segurança do uso de canabinoides para o tratamento da epilepsia refratária. As taxas de resposta variaram consideravelmente (24% a 94,1%). Essa variação pode estar relacionada às diferenças nas metodologias e nas formulações utilizadas em cada estudo, sugerindo que fatores como dosagem, proporção entre CBD e THC, e duração do tratamento influenciam os resultados observados (17,18).

A comparação entre as formulações revela uma tendência de maior eficácia com a combinação de CBD e THC. No primeiro estudo com proporção 10:1, a combinação demonstrou 94,1% de eficácia (17), enquanto o estudo observacional com proporção de 20:1 mostrou uma taxa de resposta de 89%, com o THC atuando como diferencial (25). Para aumentar a eficácia das formulações de CBD e THC são necessárias maiores investigações em relação às suas proporções.

Nos estudos sobre o uso de CBD para epilepsia infantil refratária, os tempos de tratamento variaram: em um estudo com 35 crianças, os tempos médios foram de 8,5, 4 e 12 meses para a combinação CBD/THC, sendo esta última a mais eficaz, com 94,1% de redução das crises (17). Em outro estudo com 21 crianças, o acompanhamento durou 12 semanas, com uma taxa de resposta de 24%, mas 14% interromperam o uso devido ao agravamento das crises (22). Já em um estudo de coorte com 117 crianças, 85% dos pais relataram redução nas crises, com mudanças observadas dentro de 14 dias. Apesar de melhorias rápidas em alguns casos, os efeitos duradouros geralmente exigem meses de tratamento, mas a falta de controle placebo e variação na dosagem dificultam a avaliação precisa da eficácia (26).

Doença de Huntington

A DH é um transtorno neurodegenerativo autossômico dominante que afeta progressivamente a cognição, o comportamento e o movimento. Essa condição resulta da expansão instável da repetição do trinucleotídeo CAG no gene Huntington (HTT), o que provoca degeneração neuronal, especialmente no estriado (27-29). Atualmente, não existem terapias neuroprotetoras conhecidas para a DH, e as opções de tratamento sintomático são limitadas. Pesquisas em modelos animais sugerem que tratamentos à base de canabinoides podem exercer um efeito neuroprotetor. O sistema endocanabinoide demonstrou atuar

na neuroproteção, participando de processos de sobrevivência celular e na regulação da neurogênese (30-35).

A análise do ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego e cruzado, com controle por placebo, avaliando o uso de Sativex® (um spray oromucosal composto por THC e CBD 1;1, também comercializado sob o nome de Sativex®) em pacientes com Doença de Huntington (DH), revela importantes considerações sobre a segurança e tolerabilidade do medicamento. Embora 80% dos pacientes tenham tolerado bem os 12 sprays diários de Sativex®, a análise de tolerabilidade não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre Sativex® e placebo (34).

Os eventos adversos predominantes foram tontura e distúrbios de atenção, com diferenças significativas apenas entre os períodos de tratamento. Durante o uso de Sativex®, 16% dos pacientes relataram esses sintomas, enquanto nenhum caso foi registrado durante o período de placebo. A alta tolerabilidade do Sativex e a ausência de alterações clínicas significativas na sintomatologia da DH podem estar associadas ao uso do medicamento em estágios avançados da doença, quando há uma diminuição significativa no número de receptores CB1. Neste contexto, o uso de canabinoides em fases iniciais da doença poderia potencializar tanto os efeitos adversos quanto à resposta clínica (30). Esse achado sugere que a administração de Sativex® em estágios mais avançados da DH pode ser mais segura, enquanto em fases iniciais o risco de efeitos adversos pode ser maior. Além disso, certos grupos, como idosos, crianças, pessoas com comorbidades ou aqueles que utilizam doses mais altas, podem ser mais vulneráveis aos efeitos adversos do medicamento (34,36,37).

Embora o desenho experimental tenha sido adequado para avaliar a segurança, ele pode não ter sido ideal para comprovar a eficácia, especialmente devido ao curto período de exposição ao medicamento. Estudos adicionais com maior duração seriam mais eficazes para avaliar os efeitos a longo prazo e o desenvolvimento potencial de tolerância. Apesar de o placebo ter sido melhor tolerado que o Sativex®, os resultados indicam que um monitoramento cuidadoso durante o início do tratamento e ajustes na dosagem podem ser necessários para minimizar os efeitos adversos (30-37).

Síndrome de Lennox-Gastaut

A SLG é uma forma rara e grave de encefalopatia epiléptica com início na infância. Caracteriza-se pela ocorrência de diversos tipos de convulsões, incluindo os chamados ataques de queda, que resultam em quedas súbitas devido a convulsões. Além disso, apresenta atividade lenta de pico e onda em eletroencefalogramas e comprometimento cognitivo. Essa condição geralmente se estende por toda a vida, com variações no fenótipo e na natureza das convulsões ao longo do tempo (38,39). Em relação aos medicamentos antiepilépticos disponíveis, o canabidiol se destaca por sua estrutura única e

por mecanismos de ação multimodais que são potencialmente inovadores. Estudos pré-clínicos demonstraram que o canabidiol possui eficácia contra convulsões em modelos experimentais, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, sugerindo seu potencial terapêutico na abordagem de síndromes epilépticas complexas (39-42).

A avaliação do estudo destaca padrões importantes na eficácia e segurança do uso de canabidiol no tratamento da SLG. O grupo tratado com canabidiol teve uma redução significativa nas crises em comparação ao placebo. Além disso, 50% dos pacientes que usaram canabidiol tiveram redução de 50% ou mais na frequência de crises, contra apenas 24% no grupo placebo (24).

Em termos de eventos adversos, o grupo canabidiol apresentou uma frequência maior de relatos (86%) em comparação ao grupo placebo (69%). Embora esses eventos tenham sido classificados como leves a moderados, é importante notar que 14 participantes do grupo canabidiol descontinuaram o tratamento, sendo 12 devido aos eventos adversos, em comparação com apenas 1 participante no grupo placebo, (24). Nenhum evento adverso relacionado aos chamados efeitos de "entorpecimento" foi relatado no estudo, o que é consistente com um estudo anterior (43).

Os resultados sugerem que o canabidiol é uma terapia adicional eficaz para pacientes com convulsões associadas à SLG, demonstrando um perfil de segurança aceitável, apesar da maior incidência de eventos adversos em comparação ao placebo. A taxa de descontinuação mais elevada no grupo canabidiol indica a necessidade de monitoramento cuidadoso durante o tratamento. A eficácia e a segurança a longo prazo do canabidiol estão sendo avaliadas atualmente em uma extensão aberta deste estudo (24).

Complexo de esclerose tuberosa

O complexo de esclerose tuberosa (TSC) é uma condição caracterizada pela formação de hamartomas benignos em diversos órgãos, sendo mais frequente no cérebro e na pele (44,45). A epilepsia se destaca como a manifestação neurológica mais comum da TSC, afetando aproximadamente 85% dos indivíduos, frequentemente com início na infância (46-49).

A análise do estudo demonstra a eficácia do uso de canabidiol para o tratamento do TSC, houve reduções significativas na frequência das convulsões nos grupos tratados com 25 mg/kg/dia de CBD, com uma redução de 48,6%, e 50 mg/kg/dia de CBD, com uma redução de 47,5%, em comparação ao grupo placebo, que apresentou uma redução de apenas 26,5%. Em relação à segurança, observou-se um padrão dose-dependente nos eventos adversos, com 93% de relatos no grupo CBD25, 100% no grupo CBD50 e 95% no grupo placebo. É importante ressaltar que, embora os eventos adversos tenham sido frequentes, a maioria (88%) foi classificada como leve a moderada, sugerindo um perfil de segurança aceitável (20).

Os dados mostram que o canabidiol foi eficaz na redução significativa da frequência de crises em pacientes com esclerose tuberosa em comparação ao placebo. No entanto, o perfil de segurança exige atenção, especialmente devido à elevação de transaminases, observada principalmente em pacientes que utilizavam valproato, e ao aumento da sonolência, mais comum entre aqueles em uso concomitante de clobazam. A dose de 25 mg/kg/dia apresentou uma eficácia semelhante à de 50 mg/kg/dia, mas com um perfil de segurança mais favorável, tornando-se uma opção potencialmente mais adequada para o início do tratamento. Esses achados destacam a importância do monitoramento cuidadoso da função hepática e das interações medicamentosas durante o uso de canabidiol (20).

Doença de Parkinson

A DP é a segunda condição neurodegenerativa mais prevalente no mundo, afetando mais de 6 milhões de pessoas globalmente. Sua principal característica patológica é a presença de inclusões neurais conhecidas como corpos de Lewy e neuritos de Lewy, associadas à perda progressiva de células neuronais na substância negra e em outras regiões cerebrais. Entre os fatores de risco, a idade é o mais significativo, sendo a incidência da doença mais comum em indivíduos idosos. Além disso, há uma diferença na prevalência entre os gêneros: homens apresentam maior suscetibilidade em comparação às mulheres, com uma proporção aproximada de 3:2 (50).

Um estudo avaliou o uso de canabidiol (CBD) em 21 pacientes com Doença de Parkinson, sem demência ou comorbidades psiquiátricas. Os participantes foram divididos em três grupos, recebendo as doses de CBD, além do placebo, com avaliações realizadas uma semana antes do início do tratamento e na última semana (51).

Os resultados indicaram que o grupo tratado com 300 mg/dia de CBD apresentou melhorias significativas na qualidade de vida, conforme medido pelo Questionário de Qualidade de Vida da Doença de Parkinson, em comparação ao grupo placebo. No entanto, não foram observadas diferenças relevantes entre os grupos em relação às pontuações da Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson (UPDRS), aos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) ou à espectroscopia de ressonância magnética (H1-MRS). O grupo que recebeu 75 mg/dia de CBD não apresentou diferenças significativas em relação ao placebo, sugerindo um possível efeito dose-dependente (51).

Embora o estudo indique que doses mais altas de CBD podem melhorar a qualidade de vida de pacientes com DP, a pesquisa apresenta limitações. O pequeno tamanho amostral (n=21) e a curta duração do tratamento dificultam a generalização dos resultados. Além disso, a ausência de relatos sobre eventos

adversos impede uma avaliação completa do perfil de segurança do CBD. Para validar esses achados, são necessários estudos adicionais com maior número de participantes e períodos de acompanhamento mais extensos (51).

Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica e desmielinizante que afeta o SNC, sendo classificada como uma condição neuroinflamatória e autoimune. Sua prevalência é maior em adultos jovens, predominantemente em mulheres. A patogênese da EM caracteriza-se por processos inflamatórios que resultam na degradação da mielina, ocasionando incapacidades como a paralisia. O tratamento da dor neuropática apresenta complexidades significativas, uma vez que os analgésicos convencionais frequentemente proporcionam apenas alívio parcial dos sintomas. Em resposta a essa limitação terapêutica, novas abordagens, incluindo a cannabis medicinal, têm sido objeto de investigação científica. A cannabis, tradicionalmente utilizada para diversos fins, tem despertado crescente interesse científico, especialmente em relação aos canabinoides e medicamentos à base de cannabis (CBM) para aplicações médicas. O CBM tem demonstrado potencial promissor no tratamento de diversas condições, incluindo espasmos musculares, dor crônica e distúrbios do sono (52-58).

Um estudo clínico investigou a eficácia e segurança de tratamentos à base de cannabis para pacientes com EM e espasticidade resistente. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a terapia com Sativex® demonstrou eficácia significativa no manejo da espasticidade em pacientes com EM moderada a grave. Dos 191 participantes, 77,4% dos usuários de Sativex® apresentaram melhora na espasticidade, em comparação com 32,1% no grupo placebo, além de reduções significativas na dor e outros sintomas. Não foram identificadas novas preocupações com a segurança, sugerindo que o THC pode ser uma alternativa terapêutica viável (59).

Outro estudo multicêntrico, também duplo-cego e controlado por placebo, com 134 pacientes (119 com EM), comparou Dronabinol (THC), CBD, combinação de THC e CBD, e placebo. Todos os tratamentos ativos reduziram significativamente a dor neuropática central e a espasticidade, mas não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento e o placebo, destacando a necessidade de mais investigações sobre o potencial diferencial entre os compostos (60,61).

Um terceiro estudo investigou a eficácia da formulação oral de Δ9-tetrahidrocanabinol (ECP002A) em 24 pacientes com EM progressiva e espasticidade moderada. Os resultados mostraram melhora na espasticidade subjetiva após 2 e 4 semanas de tratamento, com redução global da dor e efeitos sobre a instabilidade postural e percepção sensorial, indicando um efeito terapêutico significativo em comparação ao placebo (62).

Finalmente, um estudo sobre a farmacocinética e farmacodinâmica de cápsulas à base de cannabis (CBM) em 134 participantes (incluindo 23 com EM) não encontrou efeitos significativos em comparação ao placebo na avaliação da incapacidade e dor persistente, com uma resposta relevante ao placebo, sugerindo que a formulação em cápsulas pode não ser tão eficaz quanto outras formas de administração (63).

A análise integrada dos estudos sobre o uso de canabinoides no tratamento da EM não apresenta resultados consistentes em termos de eficácia. O estudo com Sativex® se destacou com uma taxa de resposta significativa de 77,4%, evidenciando uma melhora substancial na espasticidade, enquanto os outros estudos não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos ativos e o placebo (59-63).

Em relação às formulações, o Sativex® demonstrou eficácia superior na redução da espasticidade em comparação com as demais formulações, que apresentaram resultados mais variados. Em alguns casos, os tratamentos ativos não mostraram superioridade em relação ao placebo (59-63).

Quanto às dosagens, o Sativex® utilizou uma combinação equilibrada de THC e CBD, embora a dose exata não tenha sido claramente especificada. Nos outros estudos, as dosagens variaram de 16 mg/dia a 22,5 mg/dia de THC e até 45 mg/dia de CBD, independentemente da formulação (59-63). A duração do estudo com Sativex® foi de 16 semanas, significativamente mais longa do que os períodos de 4 a 6 semanas dos outros estudos, o que pode ter impactado a avaliação da eficácia e da segurança, já que estudos mais longos fornecem dados mais robustos sobre os efeitos a longo prazo e a tolerância ao tratamento (59-63).

Em termos de segurança, os canabinoides mostraram um perfil aceitável, com os eventos adversos mais comuns sendo vertigem, sonolência, náusea, cefaleia, fadiga, tontura e alterações do humor. O Sativex® teve um melhor perfil de tolerabilidade ao longo do tempo, enquanto os outros estudos, apesar de reportarem uma alta incidência de efeitos adversos, não mostraram diferenças significativas em relação ao placebo. O monitoramento contínuo e o ajuste da dosagem são cruciais para otimizar a segurança do tratamento com canabinoides (59-63).

Isquemia cerebral (modelo *in vitro*)

A isquemia cerebral caracteriza-se pela redução do fluxo sanguíneo cerebral, resultando em suprimento inadequado de oxigênio e nutrientes essenciais aos tecidos cerebrais. Esta condição pode desencadear processos neurodegenerativos e morte celular, representando uma das principais causas de mortalidade e incapacitação na população idosa ocidental. Atualmente, o arsenal terapêutico para o tratamento da isquemia cerebral limita-se ao uso do tPA (ativador do plasminogênio tecidual), um agente trombolítico. Diante desta

limitação terapêutica, torna-se imperativo o desenvolvimento de tratamentos neuroprotetores eficazes que possam ser administrados nas fases iniciais do evento isquêmico. A compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na neurodegeneração pós-isquêmica é fundamental para a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de intervenções inovadoras (64).f

Um estudo experimental investigou os efeitos do canabidiol (CBD) e do tetrahidrocanabinol (THC) em modelo *in vitro* de isquemia cerebral, utilizando fatias organotípicas do hipocampo de ratos. O CBD, administrado na concentração de 10 mM, demonstrou significativa redução da ativação glial e da expressão do canal iônico TRPV2, associado a diversas condições patológicas, como dor crônica e neurodegeneração. Em contraste, o THC apresentou efeitos neurotóxicos, exacerbando a neurodegeneração induzida pela isquemia e promovendo maior ativação microglial. A comparação entre os tratamentos com THC e CBD demonstrou uma diferença significativa na taxa de resposta, com 30% dos pacientes respondendo ao tratamento com THC, em contraste com 15% dos pacientes tratados com CBD (65).

Esses achados ressaltam o potencial neuroprotetor do CBD, que emerge como um agente promissor para o tratamento de lesões isquêmicas e doenças neurodegenerativas. No entanto, a presença de THC em formulações pode comprometer os benefícios do CBD, destacando a importância de uma abordagem criteriosa no desenvolvimento de intervenções terapêuticas baseadas em canabinoides. Estudos futuros devem explorar em maior profundidade os mecanismos moleculares subjacentes e avaliar a aplicabilidade clínica em modelos translacionais (65).

Espasticidade pós-acidente vascular cerebral (AVC)

O AVC apresenta impacto crônico significativo em aproximadamente dois terços dos pacientes acometidos, manifestando-se através de deficiências motoras e comprometimentos na fala. A espasticidade, caracterizada pelo aumento patológico do tônus muscular, desenvolve-se em cerca de 38% dos sobreviventes, podendo resultar em contraturas dolorosas e comprometer significativamente as atividades cotidianas (66,67).

A maioria das investigações sobre o uso de canabinoides no tratamento da espasticidade concentra-se em pacientes com esclerose múltipla, população que apresenta perfil de risco cardiovascular inferior ao dos sobreviventes de AVC. Estudos em modelos animais têm demonstrado que a estimulação dos receptores canabinoides (CB1 e CB2) pode atenuar processos inflamatórios e lesões neuronais em casos de AVC isquêmico, destacando-se particularmente os efeitos neuroprotetores significativos associados à ativação dos receptores CB2 (68-76).

Um estudo clínico conduzido em formato duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com duração de 10 semanas, investigou a eficácia dos nabiximols no tratamento da espasticidade pós-AVC. A pesquisa incluiu inicialmente 41 pacientes, dos quais 34 completaram o protocolo de análise. O regime terapêutico estabeleceu um aumento gradual na administração de sprays, atingindo um máximo de 12 aplicações diárias após 14 dias de tratamento. Os resultados da fase 1 demonstraram que 41,2% dos pacientes no grupo placebo e 35,3% no grupo nabiximols apresentaram melhora mínima de 20% nos sintomas. Na fase 2, observou-se resposta em 17,6% dos pacientes do grupo placebo e 29,4% do grupo nabiximols. Os eventos adversos relatados foram predominantemente leves, incluindo sonolência e náusea. A análise global não evidenciou melhora significativa na espasticidade, com resultados comparáveis entre os grupos nas avaliações subjetivas, clínicas e neurofisiológicas (77).

A análise comparativa entre as fases do estudo revelou uma redução na taxa de resposta do grupo placebo, que diminuiu de 41,2% na fase 1 para 17,6% na fase 2. Em contrapartida, o grupo nabiximols apresentou menor variação, com taxas de resposta de 35,3% e 29,4% nas fases 1 e 2, respectivamente. Embora tenha sido observada uma tendência de manutenção da resposta terapêutica no grupo nabiximols, a diferença entre os grupos não atingiu significância estatística. Adicionalmente, as avaliações subjetivas, clínicas e neurofisiológicas não demonstraram melhora significativa nos parâmetros de espasticidade (77).

Embora os resultados não tenham demonstrado eficácia significativa no alívio da espasticidade, o estudo indicou um perfil de segurança favorável, com eventos adversos predominantemente leves, como sonolência e náusea, e ausência de reações graves. Esses achados sugerem que, apesar das limitações observadas, os nabiximols podem ser considerados uma opção terapêutica segura, especialmente em populações com maior vulnerabilidade cardiovascular. Estudos futuros devem explorar parâmetros mais amplos, incluindo amostras maiores e períodos de acompanhamento prolongados, para melhor avaliar a eficácia e os potenciais benefícios neuroprotetores dos canabinoides nesta população (77).

Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE)

Para o estudo dos mecanismos da doença, utiliza-se frequentemente o modelo animal de EAE, que reproduz características fundamentais da EM humana, incluindo disfunção neurológica e desmielinização. O arsenal terapêutico atual apresenta eficácia limitada, com taxas de sucesso entre 20 e 30% em pacientes com EM, além de evidenciar efeitos colaterais significativos e toxicidade elevada. Este cenário terapêutico subótimo enfatiza a necessidade premente do desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas visando melhorar os desfechos clínicos dos pacientes acometidos pela EM (78-83).

Uma investigação experimental randomizada avaliou a eficácia do tratamento combinado com canabinoides durante a EAE. O protocolo experimental envolveu seis ratos fêmeas, com idade entre 6 e 8 semanas, ao longo de 18 dias. Os animais receberam administrações intraperitoneais diárias de THC e CBD (10 mg/kg, proporção 1:1) até o término do experimento. Os resultados evidenciaram redução significativa dos processos neuro inflamatórios e do dano tecidual, demonstrando que a intervenção terapêutica com THC e CBD atenuou a severidade da EAE e promoveu resposta anti-inflamatória. Adicionalmente, observou-se diminuição nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-17A e IFN-γ) e elevação concomitante de citocinas anti-inflamatórias (TGF-β e IL-10). Os achados sugerem que a terapia combinada de THC e CBD pode efetivamente suprimir a neuroinflamação e manifestações clínicas da EAE (83).

Em outro estudo experimental utilizando o modelo de EAE, investigou-se especificamente às propriedades anti-inflamatórias do CBD, um componente não psicoativo da cannabis. O desenho experimental incluiu grupos de 10 camundongos fêmeas, com idades entre 6 e 8 semanas, submetidos à administração diária de CBD (20 mg/kg) iniciada no nono dia, coincidindo com o surgimento dos primeiros sinais clínicos, e mantida até o 25º dia do experimento. Os resultados demonstraram eficácia significativa do CBD na atenuação dos sintomas da EAE, evidenciada pela redução da paralisia, diminuição da infiltração de células T no sistema nervoso central e supressão da produção de citocinas inflamatórias. Adicionalmente, o tratamento promoveu aumento na população de células supressoras, contribuindo para a modulação da resposta imune. O CBD demonstrou efetividade na atenuação da EAE, caracterizada pelo retardo no início da doença, redução dos sinais clínicos e diminuição tanto da infiltração celular quanto dos danos teciduais no sistema nervoso central (84).

A análise comparativa dos estudos experimentais sobre EAE revela que tanto a terapia combinada de THC e CBD (10 mg/kg) quanto o CBD isolado (20 mg/kg) demonstram propriedades anti-inflamatórias significativas. O primeiro estudo evidenciou que o tratamento combinado reduziu efetivamente a neuroinflamação e o dano tecidual, modulando o perfil de citocinas (83). O segundo estudo, por sua vez, demonstrou que o CBD isolado foi eficaz na redução da paralisia e infiltração de células T, além de promover aumento na população de células supressoras reguladoras da resposta imune (84).

Os protocolos experimentais diferem principalmente quanto às formulações empregadas: o primeiro utilizou uma combinação equimolar de THC e CBD (10 mg/kg/dia) (83), enquanto o segundo focou exclusivamente no CBD em dose superior (20 mg/kg/dia) (84). Esta distinção fundamental na abordagem terapêutica - combinação de canabinoides versus CBD isolado - pode influenciar significativamente tanto a eficácia quanto o perfil de efeitos colaterais do tratamento (83,84).

As investigações concentraram-se na avaliação da eficácia terapêutica na modulação da neuroinflamação e no controle sintomatológico, com resultados promissores para ambas as formulações (THC/CBD combinados e CBD isolado), sem relatos de efeitos adversos significativos. Estes achados sugerem que, nas condições experimentais estabelecidas, os canabinoides demonstraram perfil de segurança satisfatório em modelos de EAE, embora sejam necessários estudos adicionais para confirmação destes resultados em contextos clínicos (83,84).

Encefalomielite murina de Theiler da EM

A doença desmielinizante induzida pelo vírus da encefalomielite murina de Theiler (TMEV-IDD) é amplamente reconhecida como um modelo para o estudo da EM. Esse modelo é singular por simular uma possível etiologia viral da EM e permitir investigações sobre a autoimunidade viral (85,86). O TMEV é um vírus de RNA de cadeia simples que, ao ser inoculado intracranialmente em camundongos suscetíveis, induz uma doença desmielinizante crônica e progressiva. No entanto, os tratamentos eficazes para pacientes com EM primária ou secundária ainda são limitados. Uma possibilidade de tratamento é a utilização de componentes do Sativex® que demonstraram capacidade de modificar respostas imunológicas de forma independente em modelos animais de EM (87-89). Contudo, até o momento, não há estudos clínicos que avaliem o potencial do Sativex® como tratamento modificador para a EM progressiva. Além disso, os canabinoides podem influenciar a progressão da EM, possivelmente auxiliando em processos de reparo, como a remielinização em áreas conhecidas como placas de sombra (87-90).

Um estudo experimental investigou a eficácia do Sativex® como agente modificador da doença em um modelo de TMEV. Noventa camundongos de quatro semanas foram tratados diariamente por 10 dias com Sativex® (10 mg/kg, contendo 5 mg/kg de THC e 5 mg/kg de CBD), CBD isolado (5 mg/kg), Δ9-THC isolado (5 mg/kg) ou veículo (grupo controle). Os resultados demonstraram que o Sativex® eliminou déficits motores de forma eficaz, enquanto o CBD isolado também promoveu melhorias significativas. Já o Δ9-THC isolado mostrou efeito consideravelmente inferior, indicando que a combinação de THC e CBD é mais eficaz do que o THC isolado, além de reforçar o potencial terapêutico do CBD por si só (91).

O estudo não observou eventos adversos, sugerindo boa segurança para o Sativex®, o CBD e o Δ9-THC nas condições avaliadas. No entanto, efeitos como sonolência e alterações no apetite, frequentemente associados ao THC, reforçam a necessidade de mais estudos clínicos para validar a segurança desses compostos em humanos (91).

Embora ainda não existam tratamentos eficazes para modificar o curso da esclerose múltipla progressiva, a aprovação do Sativex® para espasticidade e

dor neuropática em casos de esclerose múltipla oferece novas possibilidades para explorar seu uso como terapia modificadora da doença (91).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fitocanabinoides THC e CBD demonstraram um potencial terapêutico significativo em diversas condições neurológicas, com resultados promissores em modelos experimentais e aplicações clínicas iniciais. As medicações atualmente disponíveis no mercado, baseadas nesses compostos, têm mostrado eficácia na redução de sintomas como espasticidade, comuns em doenças como a esclerose múltipla, além de apresentarem perfis de segurança considerados aceitáveis, com baixa incidência de eventos adversos significativos.

O THC, devido à sua interação direta com os receptores do sistema endocanabinoide, desempenha um papel importante no alívio de sintomas motores e na modulação da dor. Por outro lado, o CBD, com propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, se destaca por sua ação em condições como epilepsias refratárias e como coadjuvante em distúrbios neurológicos progressivos. A combinação desses compostos potencializa seus efeitos terapêuticos e amplia as possibilidades de tratamento, reforçando sua relevância clínica.

No entanto, apesar dos avanços, ainda são necessárias investigações clínicas adicionais para estabelecer diretrizes claras sobre dosagem, segurança e eficácia a longo prazo. Estudos comparativos entre o uso de canabinoides e medicamentos convencionais são particularmente importantes para determinar seu papel no manejo de desordens neurológicas.

Investimentos em pesquisa de alta qualidade e a padronização de formulações contribuirão para um melhor entendimento e uso desses compostos, permitindo que as terapias baseadas na *C. sativa* atendam de maneira mais eficaz às necessidades clínicas dos pacientes.

REFERÊNCIAS

(1) ŚLEDZIŃSKI, P. *et al*. Cannabinoids in Medicine: Cancer, Immunity, and Microbial Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n.1 p 263, 2020.

(2) MAA, E.; FIGI, P. The case for medical marijuana in epilepsy. **Epilepsia** v. 55, n.6, p 783-6, 2014.

(3) WATSON, S.J. *et al.* Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. **Archives of general psychiatry** v.57, n.6, p 547-52, 2000.

(4) MARTÍNEZ, V. *et al.* Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? **International Journal of Molecular Sciences,** v. 21, n.9, p 1-35, 2020.

(5) CURRAN, H.V. *et al*. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. **Psychopharmacology**, v. 164, n. 1, p. 61-70, 2002.

(6) FREEMAN, A.M. *et al*. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 107, p. 696-712, 2019.

(7) GOMES, T.V. *et al.* Como os tratamentos alternativos e complementares para a esclerose múltipla contribuem para a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 14, e5240, 2020.

(8) LÖSCHER, W. *et al.* Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. **Pharmacological Reviews**, v. 72, n. 3, p. 606-638, 2020.

(9) FRANKLIN, G.L. *et al.* "I don't have Huntington's disease": the boundaries between acceptance and understanding. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 7, p. 696-699, 2023.

(10) CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização. **Acta Medica Portuguesa**, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.

(11) STRZELCZYK, A. *et al.* The burden of illness in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic literature review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 18, n. 1, p. 42, 1 Mar. 2023.

(12) CHAYASIRISOBHON, S. The role of cannabidiol in neurological disorders. **The Permanente Journal**, v. 25, p. 20.156, 2021.

(13) FISHER, R. S. *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.

(14) DEVINSKY, O. *et al.* Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: a call for action. **Neurology**, v. 86, n. 8, p. 779-786, 2016.

(15) FIEST, K.M. *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. **Neurology**, v. 88, n. 3, p. 296-303, 2017.

(16) ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 13 Mar. 2018.

(17) ERRIDGE, S. *et al.* The effectiveness and safety of cannabis-based products for treating pediatric epilepsy: a single-center observational study. **Epilepsy & Behavior**, v. 142, p. 109878, 2023.

(18) REIS, R.C. *et al.* Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis. **Epilepsy & Behavior: E&B**, v. 102, p. 106635, 2020.

(19) LATTANZI, S. *et al.* Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Drugs**, v. 78, n. 17, p. 1791-1804, 2018.

(20) THIELE, E.A. *et al.* Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. **JAMA Neurology**, v. 78, n. 3, p. 285-292, 2021.

(21) LATTANZI, S. *et al.* Highly purified cannabidiol for epilepsy treatment: a systematic review of epileptic conditions beyond Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. **CNS Drugs**, v. 35, n. 3, p. 265-281, 2021.

(22) KNUPP, K.G. *et al.* Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. **Seizure**, v. 72, p. 23-27, 2019.

(23) DEVINSKY, O.; MARSH, E.; FRIEDMAN, D. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **Lancet Neurology**, v. 15, p. 270-278, 2016.

(24) THIELE, E.A.; MARSH, E.D.; FRENCH, J.A. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Lancet**, v. 391, p. 1085-1096, 2018.

(25) TZADOK, M. *et al.* CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. **Seizure**, v. 35, p. 41-44, 2016.

(26) HUSSAIN, S.A. *et al.* Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsy & Behavior: E&B**, v. 47, p. 138-141, 2015.

(27) WALKER, F.O. Huntington's disease. **Lancet**, v. 369, n. 9557, p. 218-228, 2007.

(28) MACDONALD, M.E. *et al.* A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. **Cell**, v. 72, n. 6, p. 971-983, 1993.

(29) ROSAS, H.D. *et al.* Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. **Brain**, v. 131, pt. 4, p. 1057-1068, 2008.

(30) MARSICANO, G. *et al.* CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. **Science**, v. 302, n. 5642, p. 84-88, 2003.
(31) COTA, D. CB1 receptors: emerging evidence for central and peripheral mechanisms that regulate energy balance, metabolism, and cardiovascular health. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 23, n. 7, p. 507–517, 2007.

(32) KANO, M. *et al.* Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. **Physiol Rev**, v. 89, n. 1, p. 309–380, 2009.

(33) WRIGHT, S. Cannabinoid-based medicines for neurological disorders – clinical evidence. **Mol Neurobiol**, v. 36, n. 1, p. 129–136, 2007.

(34) LÓPEZ-SENDÓN, M. *et al.* A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. **Journal of Neurology**, v. 263, n. 7, p. 1390-1400, 2016.

(35) VAN RIJCKEVORSEL, K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 4, n. 6, p. 1007–1016, 2008.

(36) DEVINSKY, O. *et al.* Cannabinoid treatments in epilepsy and seizure disorders. **Physiological Reviews**, v. 104, n. 2, p. 591-649, 2024.

(37) CHESNEY, E. et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 11, p. 1799-1806, 2020.

(38) AUTRY, A.R. *et al.* Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. **Journal of Child Neurology**, v. 25, n. 4, p. 441-447, 2010.

(39) IBEAS BIH, C. *et al.* Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. **Neurotherapeutics**, v. 12, p. 699-730, 2015.

(40) TURNER, S.E. *et al.* Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. **Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**, v. 103, p. 61-101, 2017.

(41) KINGHORN, A.D. *et al.* Phytocannabinoids: unraveling the complex chemistry and pharmacology of Cannabis sativa. **Springer International Publishing**, Basel, Switzerland, p. 61-101, 2017.

(42) JONES, N.A. *et al.* Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 332, p. 569-577, 2010.

(43) BABALONIS, S. *et al.* Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. **Drug Alcohol Depend**, v. 172, p. 9–13, 2017.

(44) NORTHRUP, H.O. *et al.* Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. **Pediatric Neurology**, v. 49, n. 4, p. 243-254, 2013.

(45) WANG, S.; FALLAH, A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 10, p. 2021-2030, 23 Oct. 2014.

(46) KINGSWOOD, J.C. *et al.* Tuberous Sclerosis Registry to Increase Disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 2, 5 Jan. 2017.

(47) JEONG, A.; WONG, M. Systemic disease manifestations associated with epilepsy in tuberous sclerosis complex. **Epilepsia**, v. 57, n. 9, p. 1443-1449, 2016.

(48) DE VRIES, P.J. *et al.* A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). **American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics**, v. 178, n. 3, p. 309-320, 2018.

(49) DE VRIES, P.J. *et al*. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 1, p. 157, 10 Sep. 2018.

(50) TOLOSA, E. *et al.* Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 5, p. 360-372, 2021.

(51) CHAGAS, M.H.N. *et al.* Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 28, n. 11, p. 1088-1098, 2014.

(52) ROGERS, K.A.; MACDONALD, M. Therapeutic Yoga: Symptom Management for Multiple Sclerosis. **Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)**, v. 21, n. 11, p. 655-659, 2015.

(53) WU, T.; CHEN, G. miRNAs Participate in MS Pathological Processes and Its Therapeutic Response. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 4578230, 2016.

(54) FINNERUP, N.B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 162-173, 2015.

(55) PERTWEE, R.G. (Ed.). **Handbook of Cannabis**. Oxford: Oxford University Press, Reino Unido, 2014. DOI: 10.1093/acprof/9780199662685.001.0001.

(56) WHITING, P.F. *et al.* Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015.

(57) TORRES-MORENO, M.C. et al. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 1, n. 6, e183485, 5 Oct. 2018.

(58) KOPPEL, B.S. *et al.* Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 82, n. 17, p. 1556-1563, 2014.

(59) MARKOVÁ, J. *et al.* Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. **The International Journal of Neuroscience**, v. 129, n. 2, p. 119-128, 2019.

(60) HANSEN, J.S. *et al.* The Effect of Cannabis-Based Medicine on Neuropathic Pain and Spasticity in Patients with Multiple Sclerosis and Spinal Cord Injury: Study Protocol of a National Multicenter Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. **Brain Sciences**, v. 11, n. 9, p. 1212, 14 Sep. 2021.

(61) HANSEN, J.S. *et al.* Cannabis-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity-A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 8, p. 1079, 28 Jul. 2023.

(62) VAN AMERONGEN, G. *et al*. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ9-Tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. **Clinical Therapeutics**, v. 40, n. 9, p. 1467-1482, 2018.

(63) HANSEN, J.S. *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabis-Based Medicines in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 2024.

(64) TOMARI, S. *et al.* Risk Factors for Post-Stroke Seizure Recurrence After the First Episode. **Seizure**, v. 52, p. 22-26, 2017.

(65) LANA, D. *et al*. O Efeito Protetor do CBD em um Modelo de Isquemia In Vitro Pode Ser Mediado pelo Agonismo no Canal TRPV2 e na Ativação da Microglia. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 23, n. 20, p. 12144, 12 Out. 2022.

(66) WISSEL, J. *et al.* Toward an Epidemiology of Poststroke Spasticity. **Neurology**, v. 80, n. 3 Suppl 2, p. S13-9, 2013.

(67) WATKINS, C.L. *et al.* Prevalence of Spasticity Post Stroke. **Clinical Rehabilitation**, v. 16, n. 5, p. 515-522, 2002.

(68) TROMPETTO, C. *et al.* Pathophysiology of Spasticity: Implications for Neurorehabilitation. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 354906, 2014.

(69) NAIR, K.P.S. *et al.* The Management of Spasticity in Adults. **BMJ**, v. 349, p. g4737, 5 Ago. 2014.

(70) COLLIN, C. *et al.* Randomized Controlled Trial of Cannabis-Based Medicine in Spasticity Caused by Multiple Sclerosis. **European Journal of Neurology**, v. 14, n. 3, p. 290-296, 2007.

(71) NOTCUTT, W. *et al.* A Placebo-Controlled, Parallel-Group, Randomized Withdrawal Study of Subjects with Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis Who Are Receiving Long-Term Sativex® (Nabiximols). **Multiple Sclerosis**, v. 18, n. 2, p. 219-228, 2012.

(72) FLACHENECKER, P. *et al.* Nabiximols (THC/CBD Oromucosal Spray, Sativex®) in Clinical Practice—Results of a Multicenter, Non-Interventional Study (MOVE 2) in Patients with Multiple Sclerosis Spasticity. **European Neurology**, v. 71, n. 5-6, p. 271-279, 2014.

(73) NOVOTNA, A. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Enriched-Design Study of Nabiximols (Sativex®), as Add-On Therapy, in Subjects with Refractory Spasticity Caused by Multiple Sclerosis. **European Journal of Neurology**, v. 18, n. 9, p. 1122-1131, 2011.

(74) CAPETTINI, L.S.A. *et al.* Update on the Role of Cannabinoid Receptors After Ischemic Stroke. **Mediators of Inflammation**, v. 2012, p. 824093, 2012.

(75) CHOI, I.Y. *et al.* Activation of Cannabinoid CB2 Receptor-Mediated AMPK/CREB Pathway Reduces Cerebral Ischemic Injury. **The American Journal of Pathology**, v. 182, n. 3, p. 928-939, 2013.

(76) STEFFENS, S.; PACHER, P. Targeting Cannabinoid Receptor CB2 in Cardiovascular Disorders: Promises and Controversies. **British Journal of Pharmacology**, v. 167, n. 2, p. 313-323, 2012.

(77) MARINELLI, L. *et al.* Cannabinoid Effect and Safety in Spasticity Following Stroke: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 892165, 23 Jun. 2022.

(78) BAXTER, A.G. The Origin and Application of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 11, p. 904-912, 2007.

(79) BJELOBABA, I. *et al.* Animal Models of Multiple Sclerosis: Focus on Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. **Journal of Neuroscience Research**, v. 96, n. 6, p. 1021-1042, 2018.

(80) GLATIGNY, S.; BETTELLI. E. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) as Animal Models of Multiple Sclerosis (MS). **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 11, p. a028977, 1 Nov. 2018.

(81) FREEDMAN, M.S. Treatment Options for Patients with Multiple Sclerosis Who Have a Suboptimal Response to Interferon-β Therapy. **European Journal of Neurology**, v. 21, n. 3, p. 377-387, e18-20, 2014.

(82) HOČEVAR, K. *et al.* Pharmacogenomics of Multiple Sclerosis: A Systematic Review. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 134, 26 Fev. 2019.

(83) AL-GHEZI, A. *et al.* Combination of Cannabinoids, Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD), Mitigates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) by Altering the Gut Microbiome. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 82, p. 25-35, 2019.

(84) ELLIOTT, D.M. *et al.* Cannabidiol Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model of Multiple Sclerosis Through Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1782, 3 Ago. 2018.

(85) LIPTON, H.L.; M.C. DAL CANTO. Chronic Neurologic Disease in Theiler's Virus Infection of SJL/J Mice. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 30, n. 1, p. 201-207, 1976.

(86) MILLER, S.D. *et al.* Persistent Infection with Theiler's Virus Leads to CNS Autoimmunity via Epitope Spreading. **Nature Medicine**, v. 3, n. 10, p. 1133-1136, 1997.

(87) MARESZ, K. *et al.* Direct Suppression of CNS Autoimmune Inflammation via the Cannabinoid Receptor CB1 on Neurons and CB2 on Autoreactive T Cells. **Nature Medicine**, v. 13, n. 4, p. 492-497, 2007.

(88) KOZELA, E. *et al.* Cannabidiol Inhibits Pathogenic T Cells, Decreases Spinal Microglial Activation and Ameliorates Multiple Sclerosis-Like Disease in C57BL/6 Mice. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1507-1519, 2011.

(89) MECHA, M. *et al.* Cannabidiol Provides Long-Lasting Protection Against the Deleterious Effects of Inflammation in a Viral Model of Multiple Sclerosis: A Role for A2A Receptors. **Neurobiology of Disease**, v. 59, p. 141-150, 2013.

(90) CHANG, A. *et al.* Cortical Remyelination: A New Target for Repair Therapies in Multiple Sclerosis. **Annals of Neurology**, v. 72, n. 6, p. 918-926, 2012.

(91) FELIÚ, A. *et al.* A Sativex®-Like Combination of Phytocannabinoids as a Disease Modifying Therapy in a Viral Model of Multiple Sclerosis. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 14, p. 3574-3586, 2015.

Catalogação da Publicação na Fonte: Centro Universitário Integrado.
Biblioteca Central / Divisão de Processamento Técnico.
Bibliotecária: Nádja Honarra Aranha CRB-9/1972

O48u

Oliveira, Emanoelle de
Uso do Canabidiol e Tetrahidrocanabinol para tratamentos neurológicos / Emanoelle de Oliveira; Thamyris Conrado. - Campo Mourão, PR: Centro Universitário Integrado, 2024.

28 fls. : il.

Orientador (a): Profª. Mª. Laís de Souza Braga.
Artigo científico (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário Integrado: Campo Mourão - PR, 2024.

Referências: fls. 23 - 28.

1. *Cannabis sativa*. 2. Transtornos neurológicos. 3. Tratamento terapêutico. I. Oliveira, Emanoelle de. II. Conrado, Thamyris. III. Centro Universitário Integrado. IV. Título.

CDD: 615.7827