

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO USO MEDICINAL DE DERIVADOS DE *Cannabis sativa* L. NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CONDIÇÕES NEUROLÓGICAS: REVISÃO DE ESCOPO

*Scientific evidence of the medicinal use of Cannabis sativa L. derivatives in
the treatment of patients with neurological conditions: scoping review*

Carla Oliveira de Araujo
Universidade Estadual de Goiás

Luan Silvestro Bianchini Silva
Universidade Federal de Goiás

Joelma Abadia Marciano de Paula
Universidade Estadual de Goiás

RESUMO

Doenças neurológicas são recorrentes na sociedade com tendência de aumento em suas incidências e prevalências preocupando os estudiosos, visto que a maioria não tem cura e afeta a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo desse trabalho foi sintetizar evidências científicas que demonstram o uso de *Cannabis sativa* L. e seus derivados, como Canabidiol e Delta-8-Tetrahidrocanabinol, como opções terapêuticas para esclerose, epilepsia e doença de Parkinson. Para obtenção de dados realizou-se uma busca nas bases: PubMed, Scopus e Web Of Science. 42 artigos foram selecionados por descreverem resultados de estudos científicos, nos quais derivados de *Cannabis*, em variadas formas farmacêuticas, foram utilizados. Sendo 9,52% (n=4) dos artigos para doença de Parkinson, 38,10% (n=16) para epilepsias e 52,38% (n=22) para escleroses. Os principais desenhos utilizados nos estudos foram os ensaios clínicos duplo cego randomizados e coortes prospectivos. Os desfechos basearam-se na eficácia do tratamento descrita pelos autores, assim: 75%, 86,36% e 93,75% dos estudos relataram eficácia nos tratamentos da doença de Parkinson, escleroses e epilepsias, respectivamente, em relação ao número de estudos classificados em cada condição neurológica. Por um lado, foram evidenciados resultados promissores, por outro, possíveis vieses nos desenhos dos estudos não podem ser ignorados. Esses achados ressaltam a necessidade de continuidade das pesquisas sobre a eficácia e a segurança de *Cannabis* no tratamento de doenças neurológicas.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; Canabidiol; Delta-8-Tetrahidrocanabinol.

ABSTRACT

Neurological diseases are prevalent in society, and their incidence and prevalence are increasing, which worries researchers, since most have no cure and affect patients' quality of life. The objective of this work was to synthesize scientific evidence demonstrating the use of *Cannabis sativa* L. and its derivatives, such as cannabidiol and Delta-8-tetrahydrocannabinol, as therapeutic options for sclerosis, epilepsy, and Parkinson's disease. To obtain data, a search was conducted in the following databases: PubMed, Scopus, and Web of Science. 42 articles were selected to describe the results of scientific

studies in which *Cannabis* derivatives, in various pharmaceutical forms, were used. Of these, 9.52% (n=4) were for Parkinson's disease, 38.10% (n=16) for epilepsy, and 52.38% (n=22) for scleroses. The main study designs were randomized double-blind clinical trials and prospective cohorts. Outcomes were based on the efficacy of the treatment described by the authors. Thus, 75%, 86.36%, and 93.75% of the studies reported efficacy in the treatment of Parkinson's disease, scleroses, and epilepsy, respectively, in relation to the number of studies classified in each neurological condition. Promising results were evidenced; on the other hand, possible biases in the designs of the studies cannot be ignored. These findings highlight the need for continuity of research on the efficacy and safety of *Cannabis* in the treatment of neurological diseases.

Keywords: *Cannabis sativa*; Cannabidiol; Delta-8-Tetrahydrocannabinol.

INTRODUÇÃO

A família Cannabaceae abriga 10 gêneros e cerca de 170 espécies, as quais apresentam características e propriedades químicas variadas. O gênero *Cannabis* destaca-se na família Cannabaceae (McPartland, 2018). Dentre as espécies do gênero *Cannabis*, três se sobressaem na sociedade moderna, a título de uso, tanto medicinal quanto recreativo, são elas, *Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* Lam. e *Cannabis ruderalis* Janisch (Makhakhe, 2022).

Atualmente, a maioria dos autores considera que existe apenas uma espécie, *C. sativa* L., que compreende três subespécies, *C. sativa subsp. sativa*, *C. sativa subsp. indica* e *C. sativa subsp. ruderalis*. *C. sativa subsp. sativa* é uma planta alta e ramificada que pode atingir mais de cinco metros de altura, produz uma maior quantidade de Delta-8 Tetrahydrocannabinol (THC) em relação ao Canabidiol (CBD) e seu perfil de constituintes químicos terpenoides lhe confere um cheiro doce (Gould, 2015; Mcpartland, 2018).

Atualmente, no Brasil, houve um avanço nas legislações, permitindo a importação de drogas terapêuticas que possuam canabinoides para aqueles pacientes com prescrição médica e que terão acompanhamento profissional para cuidados em saúde. A mais recente resolução que trata desse tema é a RDC nº 660/2022 que revoga a RDC nº 570/2021, e estabelece os critérios e os procedimentos para a importação de produto derivado de *Cannabis*, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (Brasil, 2022; Brasil, 2021; Callado; Kishi; Lo Prete, 2021).

C. sativa possui mais de 500 compostos químicos já identificados. Entre esses compostos destacam-se canabinoides, terpenos, flavonoides, vitaminas e minerais. Os canabinoides são aqueles responsáveis pelas características medicinais da planta, sendo utilizados para tratamento de doenças que afetam o sistema nervoso central (Carlini, 2006; Elsohly et al., 2017).

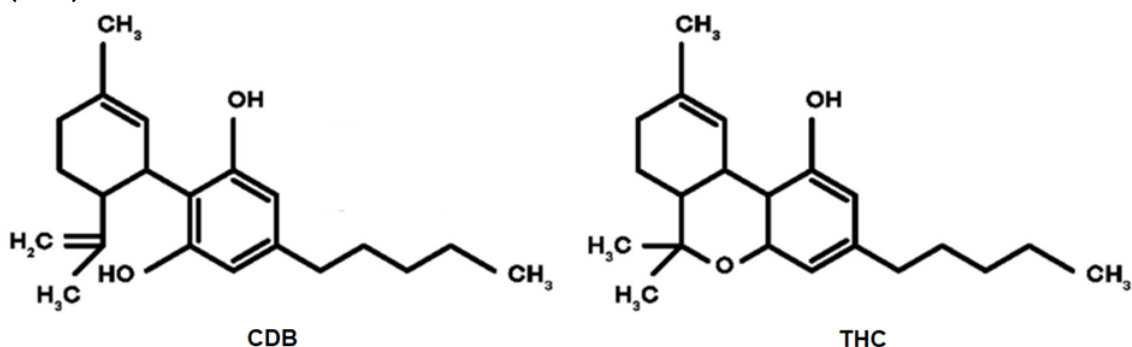
Dentre os canabinoides, já foram identificados mais de 140, entre os principais está o Delta-8 Tetrahydrocannabinol (THC), componente mais abundante e responsável pelos efeitos psicoativos, mas esse também possui efeitos sedativos, antieméticos, antitumorais, sendo indicado

para controlar efeitos adversos da quimioterapia e distúrbios do sono (Anderson; McGuire, 1981; Ladin *et al.*, 2016).

O segundo componente mais abundante é o Canabidiol (CBD), que não oferece efeitos psicoativos e apresenta propriedades: neuroprotetoras, analgésicas, antiespásticas, anticonvulsiantes, antioxidantes e anti-inflamatórias. Essa substância é investigada no tratamento de epilepsia, esclerose múltipla e doença de Parkinson, sendo uma candidata para o tratamento de doenças neurológicas (Silvestro *et al.*, 2020; Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skrzydlewska, 2019).

O THC e CBD (Figura 01) são, portanto, os compostos derivados de *Cannabis* mais utilizados na medicina moderna, por possuírem como mecanismo básico a sua ligação aos receptores canabinoides pertencentes ao sistema endocanabinoide do organismo humano (Rock; Parker, 2021).

Figura 01 - Estrutura química dos principais canabinoides da espécie *Cannabis sativa* L.: Canabidiol (CBD) e Delta-8 Tetrahydrocannabinol (THC).



Fonte: Adaptada de Carreira, Matias e Campos (2022).

O sistema endocanabinoide (*endocannabinoid system*, ECS) é uma rede neural moduladora, sendo o principal responsável por manter o equilíbrio do organismo entre os processos fisiológicos e cognitivos, além de estar intimamente ligado ao desenvolvimento do sistema nervoso central (Lu; Mackie, 2021). Por causa dessa funcionalidade, está envolvido na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, gerando a oportunidade de tratamento através da sua modulação. Drogas terapêuticas à base de canabinoides modulam o ECS por meio do antagonismo e agonismo dos receptores presentes nesse sistema (Lowe *et al.*, 2021).

Os canabinoides, como já mencionado, principalmente o CBD, agem nesses receptores e podem gerar benefícios a distúrbios como esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, transtorno do espectro do autismo, dor oncológica, AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), enxaqueca, doença de Huntington, ansiedade, psicose, dor neuropática, lesão hipóxico-isquêmica e epilepsia (Chayasirisobhon, 2019).

Atualmente a doença de Parkinson é tratada, frequentemente, com medicamentos, como Levodopa. Esse tipo de tratamento visa apenas controlar os sintomas, e não há tratamentos disponíveis para induzir o reparo dos neurônios ou evitar a neurodegeneração. Há indícios de que a

superexpressão dos receptores do ECS e o uso de CBD e THC forneçam neuroproteção contra a doença de Parkinson, reduzindo e prevenindo os sintomas (Cooray; Gupta; Suphioglu, 2020).

A epilepsia afeta mais de 60 milhões de pessoas, sendo uma das doenças neurológicas mais graves e comuns, caracterizada por convulsões. Essa condição é favorecida por predisposição genética. Há estudos demonstrando que os canabinoides, principalmente o CBD, agem como anticonvulsionantes visando canais dependentes de voltagem como TRPV1s e PPARs e podem reduzir as convulsões em até 90%, além de melhorar o humor e o sono (Arzimanoglou *et al.*, 2020; Thijs *et al.*, 2019).

A esclerose múltipla é uma doença autoimune em que ocorre a desmielinização dos neurônios afetando sua estrutura e acarretando sintomas como espasticidade, que causa dores fortes. Estudos demonstram que os canabinoides, CBD e THC, são úteis para tratar espasticidade por meio das suas propriedades anti-inflamatórias, antiespásticas e analgésicas, atrasando os sintomas e a progressão da doença (Jones; Vlachou, 2020).

Através da modulação de receptores endógenos e canais envolvidos, os canabinoides mostraram-se eficazes em estudos pré-clínicos e em ensaios clínicos de condições neurológicas que atingem grande parte da população, como epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, entre outras condições do sistema nervoso. Por isso o tratamento com os derivados de *C. sativa* pode ser uma alternativa para pacientes que não apresentam melhora com medicamentos e terapias convencionais e que muitas vezes sofrem com os efeitos adversos, adquirindo mais enfermidades.

A compilação de estudos científicos em pacientes com condições neurológicas, tratados com derivados de *Cannabis* é relevante devido ao crescente interesse nessa área, à necessidade de avaliar as evidências existentes, esclarecer resultados, abordar preocupações de segurança e regulamentação, e fornecer orientações para pesquisas futuras e prática clínica.

O objetivo desta revisão de escopo foi reunir e discutir as evidências científicas que descrevam o uso de *C. sativa* ou seus derivados em pacientes com escleroses, epilepsias e doença de Parkinson.

MÉTODOS

Scoping review

As revisões de escopo ou *scoping reviews* são um tipo de síntese de evidências que visam identificar e mapear a amplitude de evidências disponíveis sobre um tópico, campo, conceito ou problema específico, dentro ou através de um contexto ou contextos definidos. As revisões de escopo podem contribuir para o desenvolvimento de diretrizes de prática clínica, para a elaboração de políticas, para reduzir o desperdício de pesquisa, eliminando a duplicação de esforços de pesquisa, e podem ser precursoras de uma revisão sistemática ou, ainda, informar pesquisas primárias (Pollock *et al.*, 2024).

Para esta revisão foi elaborada a seguinte pergunta norteadora: Quais são as evidências científicas acerca do uso de *Cannabis sativa* e/ou seus derivados no tratamento de pacientes com epilepsias, escleroses e doença de Parkinson?

Bases de dados

As buscas foram realizadas nos bancos de dados científicos, PubMed, Scopus e Web of Science. Essas bases de dados possuem uma grande variedade e uma grande quantidade de trabalhos científicos da área da saúde, todas elas podem ser acessadas a partir do Periódico CAPES¹.

Estratégias de busca

Foram selecionados descritores de saúde através do tesauro multilíngue DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings*). DeCS/MeSH foi desenvolvido e é mantido pela *National Library of Medicine* e trata-se de um vocabulário controlado de termos biomédicos usados para a indexação de documentos. No DeCS/MeSH foram pesquisados os termos (descritores em saúde) para as palavras presentes na pergunta norteadora, ou seja, para *Cannabis sativa* e estudos clínicos, a fim de encontrar evidências sobre o tratamento da doença de Parkinson, esclerose múltipla e epilepsias em pacientes humanos, registrando-se os seguintes termos apresentados no Quadro 01.

Quadro 01 - Termos MeSH utilizados nas buscas em função da área do estudo.

Área de estudo	Termos MeSh
<i>Cannabis sativa</i>	<i>Cannabis sativa</i>
Ensaio clínico	Clinical Trials
Doença de Parkinson	Parkinson Disease
Esclerose Múltipla	Multiple Sclerosis
Epilepsia	Epilepsy

Fonte: Autores, 2023.

Em seguida, utilizou-se o modo de pesquisa avançada MeSH Database no PubMed em que se encontrou sinônimos, “*entry terms*”, dessas palavras-chave conforme apresentado no Quadro 02.

Para facilitar a busca, utilizou-se ainda os filtros relacionados ao idioma (português, inglês e espanhol), ano (2003 a maio de 2023) e tipo de documento (artigo) em todas as bases de dados para manter um padrão na metodologia e garantir que nenhum artigo que se enquadrasse fosse ignorado na busca inicial.

Quadro 02 - *Entry Terms* considerados em função da área de estudo.

<i>Cannabis sativa</i>	Tipos de estudo	Doença de Parkinson	Epilepsia	Esclerose Múltipla
------------------------	-----------------	---------------------	-----------	--------------------

¹ <https://www-periodicos-capes-gov-br.ez163.periodicos.capes.gov.br/index.php>

<i>C. sativa</i> <i>Cannabis sativa</i> CBD THC Cannabidiol Tetrahydrocannabinol	<i>Intervention Study</i> <i>Clinical Trial</i> <i>Clinical Study</i> <i>Pragmatic Clinical Trial</i> <i>Randomized Controlled Trial</i> <i>Controlled assay</i>	Parkinson	<i>Epilepsy</i> <i>Convulsion</i> <i>Lennox-Gastaut</i>	<i>Sclerosis</i> <i>Multiple Sclerosis</i>
---	---	-----------	---	---

Fonte: Autores, 2023.

Para a busca de artigos científicos, usou-se a seguinte combinação das palavras apresentadas no Quadro 02: "*Cannabis sativa*" OR "*C. sativa*" OR "CBD" OR "THC" OR "Cannabidiol" OR "Tetrahydrocannabinol" AND "Clinical Trial" OR "Pragmatic Clinical Trial" OR "Randomized Controlled Trial" OR "intervention study" OR "clinical study" OR "controlled assay" AND "Epilepsy" OR "Parkinson" OR "Convulsion*" OR "Lennox-Gastaut" OR "Sclerosis" NOT "Review". Em conjunto com essas também foram selecionados os filtros apresentados no Quadro 3. A palavra "Review" juntamente com o termo booleano "NOT" foi utilizada para evitar que revisões sistemáticas e outros conteúdos do tipo fossem dados como resultados nas bases de dados.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão de artigos são demonstrados no Quadro 03.

Procedimentos para análise dos dados

Os artigos foram baixados para o software Zotero®, um gerenciador de referências. Em seguida foram lidos, primeiramente o título e resumo, sendo excluídos aqueles que não se adequaram aos critérios de inclusão apresentados no Quadro 03. Por último, os artigos restantes foram lidos na íntegra e excluiu-se aqueles que não se adequavam aos critérios pré-estabelecidos.

Quadro 03 - Critérios de elegibilidade utilizados para inclusão e exclusão de artigos científicos na revisão de escopo.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Artigos publicados de 2003 a maio de 2023	Artigos publicados antes de 2003
Artigos publicados em inglês, espanhol e português	Artigos publicados em idioma diferente de inglês, espanhol e português
Artigos que abordem estudos voltados exclusivamente a humanos (pacientes)	Artigos com ensaios pré-clínicos <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> (animais de laboratório) ou <i>ex vivo</i>

Artigos baseados em entrevistas que utilizaram questionários validados	Artigos baseados em entrevistas que utilizaram questionários não validados / não confiáveis
Artigos que abordem tratamento com <i>C. sativa</i> e seus derivados (CBD e THC)	Artigos que abordem tratamento com o uso de outras espécies, outras moléculas além de CBD e THC, e canabinoides sintéticos
Artigos que abordem tratamento de condições neurológicas	Estudos com <i>C. sativa</i> e seus derivados que não abordem condições neurológicas
Artigos completos	Artigos incompletos e duplicados

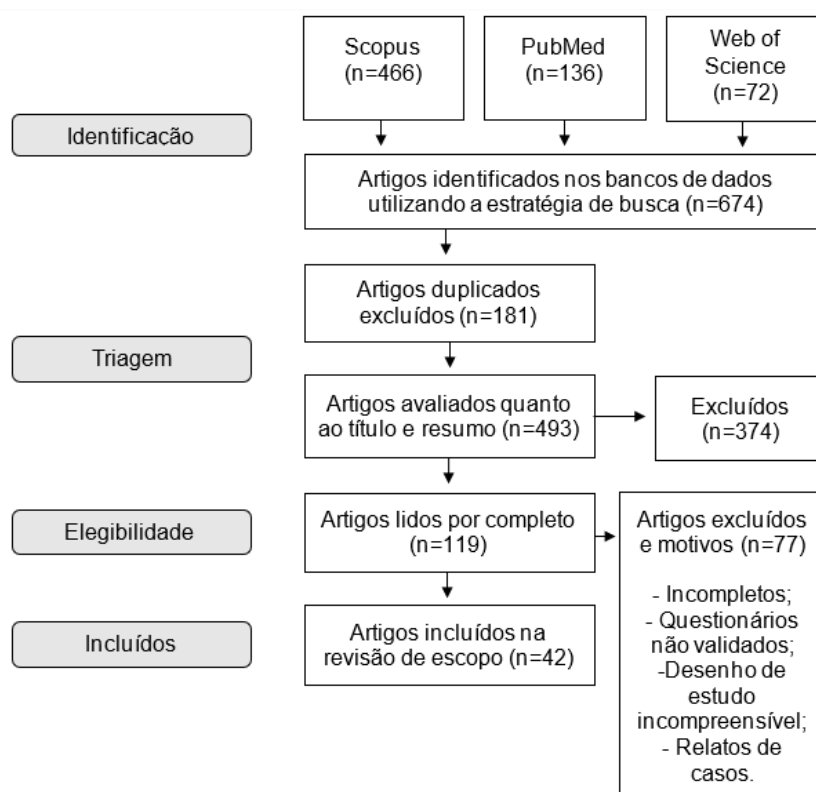
Fonte: Autores, 2023.

RESULTADOS

Seleção dos artigos para revisão

A Figura 02 apresenta um fluxograma que resume a seleção dos artigos. A partir da busca realizada, em conformidade com as palavras-chave e os filtros, foram encontrados inicialmente 674 trabalhos. Estes foram gerenciados no programa Zotero®, que auxiliou na exclusão de 181 artigos duplicados, restando 493 para análise inicial.

Figura 02 - Fluxograma do método de seleção dos artigos.



Fonte: Autores, 2023.

Em uma segunda etapa avaliou-se por título e resumo em que foram triados os trabalhos que descreviam *C. sativa* e seus derivados, com isso excluiu-se 374 artigos, restando apenas 119, os quais foram avaliados

quanto a condição tratada, se estavam completos e o tipo de estudo, excluindo trabalhos com aplicação de questionários não validados.

Após leitura completa dos 119 artigos, considerou-se para essa revisão 42 trabalhos, sendo que em 32 trabalhos *C. sativa* ou seus derivados foram utilizados como terapia complementar e em 10 deles como terapia única. As Tabelas 01, 02 e 03 descrevem os títulos, anos de publicação e os desenhos experimentais dos estudos.

Tabela 01 - Estudos incluídos na revisão, sobre o uso da Cannabis sativa e seus derivados no tratamento de epilepsias.

Título	Autor e Ano	Desenho do estudo
A prospective open-label trial of a CBD/THC Cannabis oil in Dravet syndrome	McCoy <i>et al.</i> (2018)	Estudo aberto prospectivo
Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial	Scheffer <i>et al.</i> (2021)	Estudo de extensão aberta
Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults with Focal Epilepsy	O'Brien <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
Cannabidiol for treating drug-resistant epilepsy in children: The New South Wales experience	Chen <i>et al.</i> (2018)	Estudo de coorte prospectivo
Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	Thiele <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial	Devinsky <i>et al.</i> (2016)	Ensaio intervencionista aberto
Cannabis-based magistral formulation is highly effective as an adjuvant treatment in drug-resistant focal epilepsy in adult patients: an open-label prospective cohort study	Navarro (2023)	Estudo de coorte prospectivo
Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome. A Randomized Clinical Trial	Miller <i>et al.</i> (2020)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo

Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome	Devinsky <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo
Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study	Klotz <i>et al.</i> (2021)	Estudo prospectivo aberto
Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study	Hausman-Kedem; Menascu; Kramer (2018)	Estudo observacional longitudinal
Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial	Patel <i>et al.</i> (2021)	Estudo de extensão aberto
Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy(Article)	Carvalho <i>et al.</i> (2022)	Estudo de coorte prospectivo
Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial	Scheffer <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico controlado não randomizado
Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome	Devinsky <i>et al.</i> (2017)	Ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo
The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study	Mitelpunkt <i>et al.</i> (2019)	Estudo prospectivo aberto

Fonte: Autores, 2023.

Tabela 02 - Estudos incluídos na revisão, sobre o uso de *Cannabis sativa* e seus derivados no tratamento da doença de Parkinson.

Título	Autor e Ano	Desenho do estudo
--------	-------------	-------------------

Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder	Almeida <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo
Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinsons disease	Zuardi <i>et al.</i> (2009)	Estudo piloto aberto
<i>Cannabis</i> (Medical Marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: An open-label observational study	Lotan <i>et al.</i> (2014)	Estudo observacional aberto
Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial	Chagas <i>et al.</i> (2014)	Estudo exploratório duplo-cego

Fonte: Autores, 2023.

Tabela 03 - Estudos incluídos na revisão sobre o uso da Cannabis sativa e seus derivados no tratamento de escleroses.

Título	Autor e Ano	Desenho do estudo
A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis	Collin <i>et al.</i> (2010)	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, de grupo paralelo
A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis	Langford <i>et al.</i> (2013)	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupo paralelo
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	Novotna <i>et al.</i> (2011)	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupo paralelo
Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial	Thiele <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo

Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase-A2 (sPLA2) enzymes by Hot-nature diet with co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients	Rezapour-Firouzi <i>et al.</i> (2015)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego
Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicenter randomized placebo-controlled trial	Zajicek <i>et al.</i> (2003)	Ensaio clínico multicêntrico randomizado controlado por placebo
Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients	Wade <i>et al.</i> (2004)	Estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado
Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ9-tetrahydrocannabinol in Patients with Progressive Multiple Sclerosis	Amerongen <i>et al.</i> (2017)	Estudo randomizado controlado por placebo
Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study	Vaney <i>et al.</i> (2004)	Estudo cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
Long-term assessment of the cognitive effects of nabiximols in patients with multiple sclerosis: A pilot study	Alessandria <i>et al.</i> (2020)	Estudo piloto
Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/ cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice	Flachenecker; Henze; Zettl (2014)	Estudo observacional prospectivo
The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis	Fox <i>et al.</i> (2004)	Ensaio cruzado randomizado, duplo-cego controlado por placebo

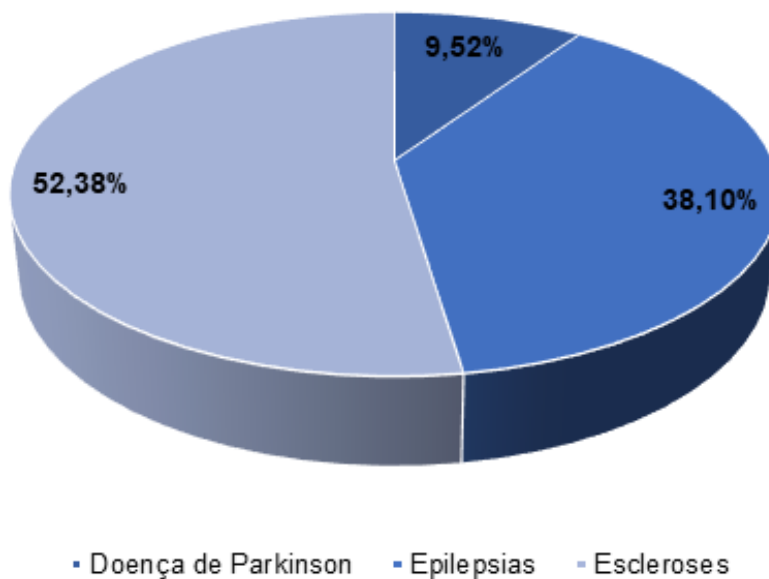
Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial	Zajicek <i>et al.</i> (2012)	Estudo duplo-cego, controlado por placebo, de fase III
Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: A double-blind, placebo controlled, crossover study	Aragonan <i>et al.</i> (2009)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e em grupo paralelo
Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis	Collin <i>et al.</i> (2007)	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo
Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis	Kavia <i>et al.</i> (2010)	Estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, de grupo paralelo
Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis	Rog <i>et al.</i> (2005)	Ensaio clínico de grupo paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
Safety and efficacy of low-dose medical cannabis oils in multiple sclerosis	Gustavsen <i>et al.</i> (2021)	Estudo observacional prospectivo
Sativex and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis	Leocani <i>et al.</i> (2015)	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, cruzado
Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, double-blind crossover trial	Weber; Goldman; Truniger (2010)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol oromucosal spray for multiple sclerosis-related resistant spasticity in daily practice	Vermersch; Trojano (2016)	Estudo observacional prospectivo
The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicenter, randomized placebo-controlled trial (CAMS-LUTS)	Freeman <i>et al.</i> (2006)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo

Fonte: Autores, 2023.

Foi observado que 9,52% dos artigos analisados são sobre a doença de Parkinson, 38,10% sobre as epilepsias e 52,38% sobre as escleroses (Figura 03).

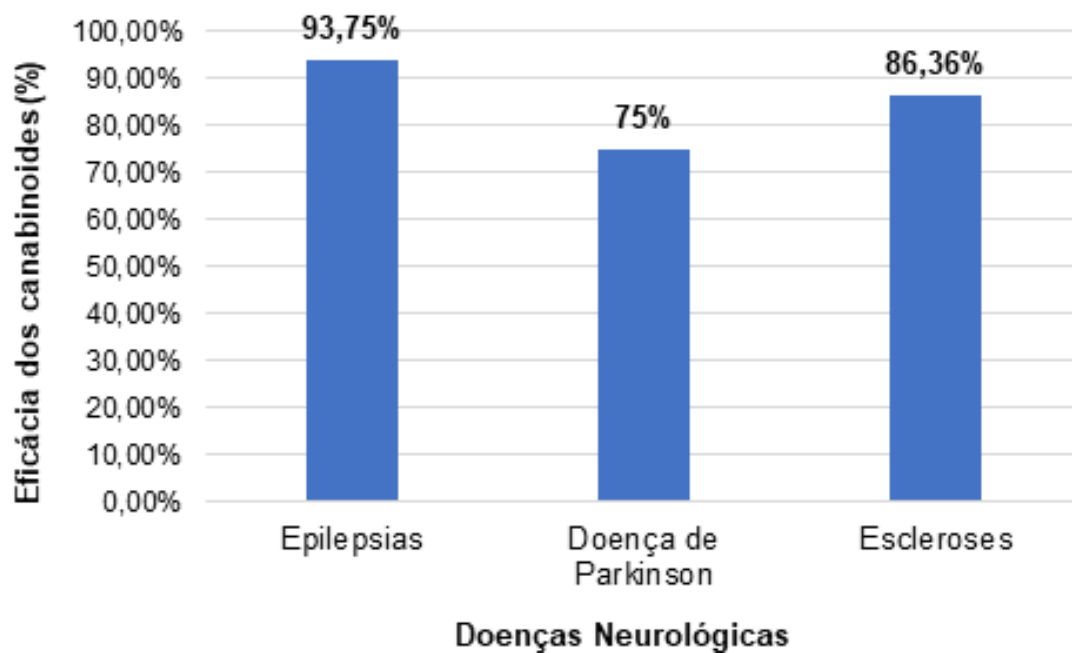
Na Figura 04 são apresentadas as quantidades de estudos em (%) que apontaram para a eficácia de *C. sativa* e seus derivados, seja em óleo, spray ou cápsula, no tratamento das doenças de Parkinson, esclerose e epilepsia. Deve-se acentuar que a eficácia considerada está relacionada à redução significativa de sintomas, relatados a seguir no item “Discussão” e estudados especificamente pelos autores.

Figura 03 - Porcentagem de estudos publicados entre 2003 e 2023 nas bases de dados, por condição neurológica, selecionados para essa revisão de escopo.



Fonte: Autores, 2023.

Figura 04 - Percentagem de estudos em que *Cannabis sativa* e seus derivados apresentaram eficácia no tratamento de indivíduos acometidos por doenças neurológicas.



Fonte: Autores, 2023.

DISCUSSÃO

Na análise dos estudos nota-se que ainda é baixo o número de pesquisas clínicas utilizando *C. sativa* e seus derivados no tratamento das escleroses, epilepsias e doença de Parkinson, com número menor ainda para a doença de Parkinson. Ademais, nesta revisão foram considerados os estudos de 2003 até 2023, a fim de ampliar a quantidade dos estudos, uma vez que há certa demora na conclusão e publicação de trabalhos clínicos e pela própria escassez de trabalhos envolvendo *C. sativa* e seus derivados. As razões para o reduzido número de trabalhos em um período de 10 anos podem estar relacionadas a diversos fatores, dentre eles destacam-se: limitações financeiras, visto que tais estudos são onerosos; restrições jurídicas, uma vez que pesquisas com *C. sativa* ainda são ilegais em muitos países; estigma associado ao uso dessa planta, já que ainda é tratada com preconceitos; e ainda, a própria complexidade das doenças.

Esses achados reforçam a necessidade de mais estudos, uma vez que, mesmo com um número reduzido de trabalhos, 93,75% dos estudos sobre epilepsias, 75% sobre doença de Parkinson e 86,36% sobre escleroses apresentaram resultados promissores nos tratamentos com *C. sativa* e seus derivados. Ressalta-se, ainda, que um dos vieses mais recorrentes em revisões bibliográficas, na interpretação dos achados, refere-se ao fato de que os periódicos científicos tendem a aceitar, com maior frequência, artigos que relatam a eficácia do tratamento como desfecho. Isso leva à subnotificação de achados com desfechos contrários, ocasionando, naturalmente, um número maior de artigos com desfechos favoráveis aos tratamentos. Ainda assim, os dados relativos à eficácia, aqui apresentados, não podem ser ignorados, já que suas confirmações podem representar a melhora da qualidade de vida de inúmeras pessoas que sofrem com essas doenças no mundo.

Os critérios de inclusão desta revisão levaram à compilação de estudos com diversos desenhos experimentais, para avaliação da eficácia dos tratamentos em humanos (Tabelas 01, 02 e 03). Dentre eles, destacam-se os estudos controlados duplo-cegos randomizados, utilizados em 14 estudos sobre escleroses, 5 estudos sobre epilepsias e 1 estudo sobre doença de Parkinson. Os ensaios clínicos duplo-cegos randomizados são considerados “padrão ouro” para desenhos experimentais de estudos clínicos. Esse tipo de desenho experimental permite avaliar e demonstrar a relação de causa-e-efeito entre um conjunto de variáveis independentes e dependentes, com vantagens em relação aos outros modelos experimentais, principalmente devido à presença de um grupo controle (Sharma; Srivastav; Samuel, 2020). É digno de nota que apenas um estudo deste tipo tenha sido realizado, nos últimos dez anos, para avaliar a eficácia de *C. sativa* e seus derivados na doença de Parkinson.

A seguir, são discutidos os fatores relevantes relacionados aos estudos clínicos com *C. sativa* e seus derivados evidenciados durante essa análise.

Epilepsia

Uma alternativa para o tratamento da epilepsia que vem sendo considerada são os óleos a base de CBD e THC. Porém, é necessário, por meio de ensaios clínicos demonstrar a eficácia desse tipo de tratamento. Para essa condição encontrou-se na literatura 16 trabalhos que foram incluídos nesta revisão de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dentre esses, observou-se variadas formulações de CBD, incluindo extratos e fórmulas contendo CBD altamente purificado, e formas farmacêuticas diferenciadas, desde o óleo até gel transdérmico. Inicialmente, nota-se a eficácia do Canabidiol em 15 dos estudos apresentados, ao mesmo tempo em que alguns estudos houve diferença significativa em outros não foram observados tantos benefícios, apenas melhoras discretas.

Encontrou-se 2 estudos de extensão aberta a longo prazo, esses consistem no acompanhamento de participantes após a conclusão de um ensaio original, em que os pacientes são convidados a continuar recebendo o tratamento ou intervenção investigada por um período estendido. Patel *et al.* (2021) e Scheffer *et al.* (2021) realizaram um estudo de extensão aberta a longo prazo analisando um grupo de pacientes que vieram de um mesmo ensaio clínico, nesses observou-se que o uso prolongado do CBD como tratamento mostrou-se seguro e resultou em reduções contínuas e clinicamente relevantes na frequência de convulsões em pacientes com Síndrome de Dravet resistente a outras terapias e também para pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut. Os estudos desse tipo analisam amostras grandes e os participantes são submetidos a monitoramento regular, permitindo que os pesquisadores obtenham dados suplementares por meio de exames clínicos, questionários ou outros métodos de avaliação.

Durante a pesquisa encontrou-se 3 estudos de coorte realizados por Caraballo *et al.* (2022); Chen *et al.* (2018); Navarro (2003). Os estudos de coorte são observacionais e avaliam a ocorrência de desfechos ao longo do tempo, mas podem ser afetados por alguns vieses (Lima-Costa; Barreto, 2003; Pinto *et al.*, 2021). Nos três estudos, tratando epilepsias resistentes a medicamentos, observou-se resultados positivos como tratamento adjuvante, sendo bem tolerado e reduzindo de forma sustentada as crises, com efeitos adversos controláveis. Deve-se tomar cuidado com as alterações na função hepática, monitorando de forma periódica. Esses estudos de coorte são importantes para entender a evolução natural das doenças, identificar novas associações e fornecer evidências para orientar a prática clínica viabilizando estudos controlados. Porém, há o tamanho da amostra, a falta de representação adequada da população-alvo e a impossibilidade de controlar algumas variáveis do estudo sendo apenas observador (Lima-Costa; Barreto, 2003; Pinto *et al.*, 2021).

Dentre os 16 estudos, 6 são estudos controlados duplo-cego (5 randomizados e 1 não randomizado). Scheffer *et al.* (2021) e O'Brien (2022) conduziram estudos controlados em pacientes com gel transdérmico de CBD. Porém, foram notadas diferenças de um estudo para outro. O'Brien (2022) demonstrou em seu estudo de 12 semanas para epilepsia focal que

as doses de CBD (195 mg e 390 mg) foram bem toleradas e seguras, mas não foi identificada uma diferença estatisticamente significativa na eficácia entre os grupos tratados com CBD e com placebo ao longo do período de tratamento. Já Scheffer *et al.* (2021) em seu estudo de 6 meses para encefalopatia epiléptica observou que as doses diárias aplicadas duas vezes ao dia (125 mg a 500 mg) foram bem toleradas, seguras e contribuíram para redução de crises de consciência com comprometimento focal e convulsões tônico-clônicas. Essa diferença de resultados pode estar relacionada tanto às doses, que foram maiores no estudo em que se obteve resultado positivo, quanto com a condição tratada.

Em relação aos outros 4 estudos, que também foram conduzidos de forma duplo-cega, controlados por placebo, e envolveram a randomização dos pacientes, utilizou-se soluções orais de CBD. Esses estudos demonstraram a eficácia do CBD como tratamento complementar antiepiléptico em pacientes com síndrome de Dravet, nas doses diárias de 10 e 20 mg/kg, e em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut, também nas doses de 10 e 20 mg/kg. Observou-se que as doses mais altas de 20 mg/kg/dia foram aprovadas para o tratamento das síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, enquanto as informações de prescrição nos EUA recomendam a dose de manutenção de 10 mg/kg/dia. Além disso, os estudos evidenciaram um perfil de segurança aceitável nessas doses. Nesses estudos foram observadas reduções relevantes na frequência de crises quando comparados aos placebos, ambos relataram efeitos adversos, que em teoria são considerados leves e toleráveis como, diarreia, sonolência, pirexia, diminuição do apetite e vômitos. Em 3 desses estudos controlados relatou-se alterações nas concentrações hepáticas de aminotransferases (Devinsky *et al.*, 2017; Devinsky *et al.*, 2018; Miller *et al.*, 2020; Thiele *et al.*, 2018).

Na busca encontrou-se 3 (três) estudos abertos prospectivos. Nesse tipo de estudo todos os pacientes recebem o tratamento e sabem qual tratamento está sendo administrado. Nos três estudos se utilizou formulações orais de extratos de *C. sativa* e compostos purificados. McCoy *et al.* (2018) utilizaram uma formulação denominada TIL-TC150 (CBD e THC, presentes em uma proporção de 50:1) como tratamento adjuvante em 19 pacientes com síndrome de Dravet por 5 meses, observando que foi bem tolerado e seguro, resultando na redução da contagem de convulsões. Klotz *et al.* (2021) utilizaram canabidiol na dose de 20 mg/kg/dia (até um máximo de 50 mg/kg/dia) em 35 crianças por 3 meses, de novembro de 2019 até janeiro de 2021, relatando a melhora do sono em crianças com epilepsia resistente ao tratamento. Mitelpunkt *et al.* (2019) utilizaram PTL-101 (formulação de canabidiol purificado) para o tratamento de 16 pacientes, por 4 meses, que possuíam epilepsia resistente ao tratamento, os pesquisadores relataram que foi seguro e bem tolerado. Em todos esses, observou-se diminuição das crises e melhora na qualidade de vida. Porém, as grandes desvantagens desses estudos abertos é a falta de um grupo controle e o número pequeno de pacientes, dificultando a generalização de resultados que podem não abranger toda a população.

As encefalopatias epiléticas representam uma forma grave de epilepsia que demonstra resistência aos medicamentos convencionais,

juntamente com as epilepsias resistentes a tratamentos, gerando a necessidade premente de buscar alternativas terapêuticas além das opções orais disponíveis. É de extrema importância encontrar intervenções capazes de reduzir as convulsões e tratar as comorbidades nessa população clínica complexa. Dessa forma, é imperativo que sejam conduzidos estudos clínicos controlados para explorar o potencial do canabidiol (CBD) como uma opção de tratamento para esses indivíduos.

Em dez dos estudos sobre epilepsia aqui apresentados, os derivados de *C. sativa* foram utilizados como tratamento adjuvante a regimes de medicações antiepilépticas já estabelecidas aos pacientes, ou seja, os pacientes foram submetidos aos estudos, mas já possuíam tratamento antiepiléptico padrão que não foi substituído, sendo mantido e o CBD colocado como terapia complementar daqueles pacientes que já estavam em condições estabilizadas sem alterações (melhora ou piora) nos últimos meses. Conforme previamente esclarecido, essa combinação demonstrou resultados promissores ao melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a incidência de crises.

No entanto, é imperativo conduzir estudos clínicos que se concentrem não apenas no CBD como terapia complementar, mas sim na sua utilização isolada como tratamento principal, uma vez que quando comparado com drogas antiepilépticas convencionais apresentam algumas vantagens, por exemplo, os efeitos colaterais do CBD são mais leves quando comparados aos efeitos de drogas antiepilépticas, menor ocorrência de interações medicamentosas e se tornou uma opção terapêutica para pacientes com epilepsias que não respondem a terapias convencionais, aquelas chamadas de resistentes a medicamentos, como as que foram demonstradas nos estudos mencionados anteriormente (Devinsky *et al.*, 2016; Devinsky *et al.*, 2017; Klotz *et al.*, 2021; O'Brien *et al.*, 2022; Mitelpunkt *et al.*, 2019; Navarro, 2003; Patel *et al.*, 2021; Scheffer *et al.*, 2021; Thiele *et al.*, 2021; Vermersch; Trojano, 2016).

A maioria dos trabalhos apresentam que o uso do CBD traz efeitos adversos, porém são descritos como leves e toleráveis como diarreia, perda de apetite, sonolência, náuseas e outros. Mas um deles é preocupante, trata-se da elevação de enzimas hepáticas. Desse modo, durante o uso o paciente deve ser monitorado quanto aos níveis de enzimas hepáticas ou até mesmo ser evitado, em casos de doenças hepáticas (Devinsky *et al.*, 2017; Devinsky *et al.*, 2018; Miller *et al.*, 2020; Thiele *et al.*, 2018).

Foram identificados alguns relatos de resultados menos satisfatórios em que não houve redução significativa das crises convulsivas (Devinsky *et al.*, 2017; O'Brien, 2022). Esse resultado pode ser devido à variação das doses utilizadas, em que concentrações mais baixas podem não ser suficientes para alcançar efeitos benéficos significativos. Além disso, a via de administração mais adequada ainda deve ser esclarecida, a fim de determinar a melhor forma de aplicação nos pacientes, levando em consideração a farmacocinética dos derivados de *C. sativa*.

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa que mais afeta indivíduos adultos, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer e seguida pela esclerose Múltipla. Mesmo que sua causa final seja desconhecida, essa doença está associada a fatores genéticos, idade e toxicidade de alguns produtos (Beitz, 2014). É uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela diminuição da neurotransmissão dopaminérgica nos gânglios da base no sistema nervoso central. Tem como base orgânica a degeneração neuronal da região pars compacta localizada na substância negra e é clinicamente caracterizada por sinais e sintomas como, lentidão de movimentos (bradicinesia) e tremores das mãos e da mandíbula. Esses sintomas interferem na qualidade de vida do paciente, fazendo-se necessária uma conduta terapêutica adequada (Spagnol *et al.* 2020).

A investigação do uso de *C. sativa* na DP por meio de estudos clínicos é de suma importância, uma vez que essa doença crônica, ao afetar o sistema motor, resulta em sintomas como tremores, rigidez muscular, bradicinesia (movimentos lentos) e instabilidade postural. Considerando que, atualmente, não há uma cura para essa condição, e os tratamentos convencionais têm como objetivo aliviar os sintomas, sem considerar os efeitos adversos, é essencial que haja uma melhor opção para a melhoria na qualidade de vida dos pacientes. A literatura científica registra alguns indícios dos efeitos benéficos de *C. sativa* e seus derivados na DP, como relatos de casos e entrevistas com pacientes que fizeram uso do CBD (Chagas *et al.*, 2014; Yenilmez *et al.*, 2021). Esses trabalhos não foram considerados nessa revisão de escopo, uma vez que os questionários e entrevistas necessitam de validação.

Um exemplo desse tipo de trabalho foi o realizado por Yenilmez *et al.* (2021), que consideraram estudar e explorar a visão dos membros dessa comunidade por meio de um questionário/entrevista distribuído por toda Alemanha, conseguindo avaliar 1.348 questionários. Concluíram que grande parte dos acometidos pela DP, que ainda não usam *C. sativa* ou seus derivados, estão abertos a tentar para conseguir uma melhora e aqueles que já usam descreveram redução da dor, da cãibra, dos tremores, ansiedade e depressão. Esse questionário aplicado no estudo não é validado, mas apresenta informações valiosas para a comunidade científica, logo, embora esses dados careçam de validade científica, são fontes relevantes para o delineamento adequado de trabalhos futuros.

Os estudos, como os apresentados nessa revisão e alguns teóricos, têm sugerido que os compostos canabinoides presentes em *C. sativa* possuem propriedades neuroprotetoras e efeitos terapêuticos para os sintomas da DP. Logo, para evidenciar isso, são necessários mais estudos clínicos. Relatos anedóticos e estudos preliminares, como questionários feitos a pacientes e a especialistas, indicam que a maconha pode proporcionar alívio para certos sintomas da DP, como rigidez muscular, tremores e dor. Além disso, alguns estudos sugerem que os canabinoides podem possuir propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, o que pode ser benéfico para proteger as células nervosas contra danos e promover a saúde cerebral (Lotan *et al.*, 2017; Zuardi *et al.*, 2009).

O ponto chave dos estudos de Zuardi *et al.* (2009) e Almeida *et al.* (2021) foi se concentrar em um único sintoma sendo possível avaliar a eficácia do CBD nesse tratamento gerando uma compreensão mais clara e especificidade terapêutica para aqueles pacientes que buscam tratamento. Devem ser feitos estudos adicionais envolvendo múltiplos centros, amostras ambulatoriais maiores, diferentes doses, períodos de tratamento e estágios variados da DP em estudos controlados randomizados com amostras maiores. Essas pesquisas podem fornecer dados mais sólidos e confiáveis sobre a eficácia, a segurança, as doses ideais e as formas de administração mais adequadas para o uso medicinal de *C. sativa* ou seus derivados nessa condição. Essa base científica é fundamental para guiar médicos, pacientes e formuladores de políticas de saúde nas tomadas de decisões.

Esclerose

Foram encontrados 22 estudos para esclerose, e um dos pontos positivos observados nessa busca é que a maioria (14) se trata de estudos controlados duplo-cegos randomizados, que fornecem maior credibilidade aos resultados apresentados, por possuírem grupo controle, medidas padronizadas e instrumentos de avaliação validados. Ainda, foram encontrados 3 estudos observacionais prospectivos, 1 estudo piloto e 4 estudos controlados não duplo-cegos. Sendo que, em 19 estudos foi comprovada a eficácia do tratamento, e em 3 não houve eficácia.

Através das buscas realizadas, notou-se um reduzido número de estudos clínicos que utilizem o THC de forma isolada nos tratamentos, contando com apenas 3 trabalhos que estudam esse derivado. Em um deles obteve-se um resultado positivo com uma dose diária de 16 mg (Van Amerongen *et al.*, 2018), enquanto em um estudo que trabalhava com uma dose de 5 mg (Weber; Goldman; Truniger, 2010) e outro com uma dose máxima de 10 mg por dia (Fox *et al.*, 2004) não foram observados resultados positivos. Nesses estudos THC foi bem tolerado e apresentou um perfil farmacocinético estável. Esses achados contribuem para o delineamento das doses de THC a serem utilizadas em investigações futuras, uma vez que por meio de mais estudos, o papel do THC no tratamento da espasticidade e da dor associada a esclerose poderá ser melhor elucidado, assim como outros sintomas que também podem ser avaliados nos desfechos primários e secundários.

Há evidências moderadas sobre o uso de canabinoides (THC e CBD) para o tratamento da espasticidade, dor e outros sintomas em pacientes com esclerose múltipla. É notório que as pesquisas têm se concentrado em diferentes formulações de canabinoides, como o Nabiximols (Flachenecker; Henze; Zettl, 2014; Gustavsen *et al.*, 2021; Vermersch; Trojano, 2016). Alguns dos estudos apresentados demonstram o uso de CBD e THC de forma individual, podendo indicar que formulações nesse mesmo segmento têm o potencial de desempenhar um papel no alívio de sintomas dessa doença.

Em alguns dos estudos controlados demonstrados nesta revisão, embora com resultados satisfatórios, foram observadas divergências relacionadas às doses. Ademais, em grande parte desses estudos *C. sativa*

e seus derivados foram utilizados como terapia complementar, suscitando a necessidade de avaliações científicas desses componentes como terapia única, a fim de averiguar se são mantidos ou incrementados os resultados positivos, com redução de sintomas e poucos efeitos adversos, ou se há uma piora na performance do tratamento.

Nota-se a maioria dos estudos com resultados satisfatórios para esclerose múltipla, mesmo aqueles que utilizaram os derivados de *C. sativa* como terapia complementar. Logo, extratos padronizados e preparações vegetais contendo quantidades definidas de canabinoides específicos podem ser clinicamente úteis no tratamento da espasticidade na esclerose múltipla e também outros sintomas.

São necessários estudos adicionais a fim de confirmar a eficácia e a segurança do THC no tratamento de esclerose múltipla. Conforme demonstrado aqui, ele pode ser usado como um fármaco (substância isolada), mas ao mesmo tempo é o responsável por gerar efeitos indesejáveis que são comuns aos usuários de *C. sativa* recreativa, como, sensibilidade, características paranoicas, falta de concentração, alteração na memória, alteração no apetite e outros que podem surgir com doses mais altas do que aquelas usadas em ambientes terapêuticos (Aragona *et al.*, 2009). Por isso, se faz essencial aprofundar os estudos referentes às doses de THC, a fim de definir se é possível estabelecer uma janela terapêutica para seu uso seguro, antes de descartar o THC como opção terapêutica, já que nos estudos apresentados há indícios de efeitos benéficos.

São essenciais também estudos adicionais que investiguem sintomas específicos de forma isolada, semelhantes aos ensaios de Leocani *et al.* (2015) e Freeman *et al.* (2006), uma vez que ampliam o conhecimento acerca do poder terapêutico da substância e seu modo de ação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cannabis sativa e seus derivados canabinoides atuam no sistema endocanabinoide, especificamente em dois receptores CB1 e CB2, por isso poderiam ser utilizados para tratar condições neurológicas que afetam esse sistema.

Nesse sentido, realizou-se essa revisão de escopo, com foco na utilização de *C. sativa* e seus derivados para tratar esclerose, epilepsias e doença de Parkinson, doenças que afetam o sistema nervoso. Foram encontrados trabalhos de ensaios clínicos, nos quais os indivíduos foram tratados com os derivados de *Cannabis* em forma de óleo, cápsula e spray.

A partir da análise dos 42 trabalhos clínicos, publicados entre os anos de 2003 e 2023, observou-se que *C. sativa* e seus derivados produziram desfechos favoráveis em 93,75% dos estudos que tratavam das epilepsias, 75% dos estudos que tratavam da doença de Parkinson e 86,36% dos estudos que tratavam das esclerose.

Constatou-se, ainda, uma escassez de estudos clínicos, principalmente para a doença de Parkinson. Por mais que os números de estudos encontrados para epilepsia e esclerose tenham sido maiores

também há a urgência de pesquisas adicionais, especialmente com desenhos experimentais do tipo ensaios controlados duplo-cegos randomizados.

O número reduzido de estudos pode estar relacionado a falta de apoio financeiro, a existência de muitas restrições legais, proibição em diversos países, a complexidade de lidar com essas doenças e o estigma sobre o uso dessa planta que se deve ao fato de sua associação ao uso abusivo e recreativo.

Vale ressaltar que mesmo os estudos clínicos, controlados, randomizados e duplo-cegos sendo considerados o padrão ouro da pesquisa científica clínica, não devem ser dispensados outros tipos, como o observacional, piloto, entre outros, uma vez que são úteis para direcionar a comunidade científica e os profissionais de saúde.

Também são necessários estudos que abranjam doses variadas e formulações farmacêuticas diferenciadas de derivados de *C. sativa*, tanto dos extratos como dos canabinoides isolados, a fim de definir a janela terapêutica, portanto, a segurança desse tipo de tratamento. São necessários também estudos que abordem o tratamento com *C. sativa* e seus derivados como forma única de tratamento, visto que 32 dos estudos encontrados na literatura, *C. sativa* foi utilizada como terapia complementar.

Sendo assim, os resultados aqui apresentados mostram evidências científicas de que *C. sativa* e seus derivados podem beneficiar pacientes com condições neurológicas como, doença de Parkinson, escleroses e epilepsias. No entanto, maior número de estudos clínicos controlados, duplo-cego, com placebo, precisam ser realizados, para maior compreensão dos efeitos farmacológicos e ampliação dos dados sobre a eficácia/efetividade e segurança de *C. sativa* no tratamento, principal ou coadjuvante, dessas condições neurológicas.

REFERÊNCIAS

ALESSANDRIA, G. *et al.* Long-term assessment of the cognitive effects of nabiximols in patients with multiple sclerosis: A pilot study. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 196, s/n, p. 1 – 5, 2020.

ALMEIDA, C. M. O. *et al.* Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. **Movement Disorders**, v. 36, n. 7, p. 1711-1715, 2021.

ANDERSON, P. O.; MCGUIRE, G. G. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic.” **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 38, n.5, p.639-646, 1981.

ARAGONA, M. *et al.* Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: A double-blind, placebo controlled, crossover study. **Clinical Neuropharmacology**, v. 32, n. 1, p. 41-47, 2009.

ARZIMANOGLU, A. *et al.* Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. **Epileptic Disorders**, v. 22, n. 1, p. 1-14, 2020.

ATALAY, S.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. **Antioxidants**, v. 9, n.1, p. 21-25, 2019.

BEITZ, J. M. Parkinson's disease: a review. **Frontiers in Bioscience**, v. 6, n. 1, p. 65-74, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº660/2022, de 30 de março de 2022**. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de *Cannabis*, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Brasília: ANVISA, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº570/2021, de 06 de outubro de 2021**. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Brasília: ANVISA, 2021.

CALLADO, T. M.; KISHI, M. A.; LO PRETE, A. C. **Cannabis Medicinal no Brasil**. Informações perspectivas de profissionais nacionais e internacionais de diversas áreas, para quem quer entender e se relacionar com esse novo mercado. São Paulo: Cia Farmacêutica. 2021. 288p.

CARABALLO, R. *et al.* Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. **Seizure - European Journal of Epilepsy**, v. 95, s/n, p. 56-63, 2022.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.

CARREIRA, L. D.; MATIAS, F. C.; CAMPOS, M. G. Clinical Data on Canabinoids: Translational Research in the Treatment of Autism Spectrum Disorders. **Biomedicines**, v. 10, n. 4, p. 1- 26, 2022.

CHAGAS, M. H. N. *et al.* Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, s/n, p. 564- 566, 2014.

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**, v. 28, n. 11, p. 1088-1092, 2014.

CHAYASIRISOBHON, S. *Cannabis* and Neuropsychiatric Disorders: An Updated Review. **Acta neurologica Taiwanica**, v. 28, n.2, p. 27-39, 2019.

CHEN, K. A. *et al.* Cannabidiol for treating drug-resistant epilepsy in children: The New South Wales experience. **Medical Journal of Australia**, v. 209, n. 5, p. 2017-2021, 2018.

COHEN, M. **Tudo sobre drogas: maconha**. São Paulo: Nova Cultural, 1988.

COLLIN, C. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. **Neurological Research**, v. 32, n. 5, p. 451 – 459, 2010.

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.

COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. **Molecular neurobiology**, v. 57, n. 11, p. 4878-4890, 2020.

DEVINSKY, O. *et al.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**, v. 15, n.3, p. 270 – 278, 2016.

DEVINSKY, O. *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. **The New England Journal of medicine**, v. 378, n. 20, p.1888-1897, 2018.

DEVINSKY, O. *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 21, p. 2011 – 2020, 2017.

ELSOHLY, M. A. *et al.* Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. **Progress in the chemistry of organic natural products**, v. 103, s/n, p.1-36, 2017.

ESCOSTEGUY, C. C. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaios Clínicos Controlados Randomizados. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 72, n. 2, p. 139 -143, 1999.

FLACHENECKER, P.; HENZE, T.; ZETTL, U. K. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. **European Neurology**, v. 72, n. 1-2, p. 95 – 102, 2014.

FOX, P. *et al.* The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 62, n. 7, p. 1105-1109, 2004.

FREEMAN, R. M. *et al.* The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial. **International Urogynecology Journal**, v. 17, p. 636-641, 2006.

GOULD, J. The cannabis crop. **Nature, Cannabis**, v.525, p.1 – 2, 2015.

GUSTAVSEN, S. *et al.* Safety and efficacy of low-dose medical cannabis oils in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 48, s/n, p. 1-8, 2021.

HAUSMAN-KEDEM, M.; MENASCU, S.; KRAMER, U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. **Brain and Development**, v. 40, n. 7, p. 544 - 551, 2018.

JONES, E.; VLACHOU, S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. **Molecules**, v. 25, n. 21, p. 1-20, 2020.

KAVIA, R. B. C. *et al.* Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, v. 16, n. 11, p. 1349-1359, 2010.

KLOTZ, K. A. *et al.* Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. **CNS Drugs**, v. 35, n. 11, p. 1207 - 1215, 2021.

LADIN, D. A. *et al.* Preclinical and Clinical Assessment of Cannabinoids as Anti-Cancer Agents. **Frontier in Pharmacology**, v. 7, n. 361, p. 1 - 18, 2016.

LANGFORD, R. M. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 4, p. 984 - 997, 2013.

LEGARE, C. A.; RAUP-KONSAVAGE, W. M.; VRANA, K. E. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. **Pharmacology**, v. 107, n. 3-4, p.131-149, 2022.

LEOCANI, L. *et al.* Sativex and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. **Journal of Neurology**, v. 262, n. 11, p.2520-2527, 2015.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n.4, p. 189 - 201, 2003.

LOWE, H. *et al.* The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n.17, p. 1-42, 2021.

LOTAN, I. *et al.* Cannabis (Medical Marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: An open-label observational study. **Clinical Neuropharmacology**, v. 37, n. 2, p. 41 - 44, 2014.

LU, H.; MACKIE, K. Review of the Endocannabinoid System. Biological psychiatry. **Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 6, n.6, p.607-615, 2021.

MAKHAKHE, L. Topical cannabidiol (CBD) in skin pathology - A comprehensive review and prospects for new therapeutic opportunities. **South African Family Practice**, v.64, n.1, p.1-4, 2022.

MCCOY, B. *et al.* A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 5, n. 9, p. 1077 - 1088, 2018.

MCPARTLAND, J. M. *Cannabis* Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 3, n.1, p. 203-212, 2018.

MILLER, I. *et al.* Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 5, p. 613 - 621, 2020.

MITELPUNKT, A. *et al.* The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. **Epilepsy and Behavior**, v. 98, s/n, p. 233 - 237, 2019.

NAVARRO, C. E. Cannabis-based magistral formulation is highly effective as an adjuvant treatment in drug-resistant focal epilepsy in adult patients: an open-label prospective cohort study. **Neurological Sciences Journal**, v.44, n. 1, p. 297-304, 2023.

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.

O'BRIEN, T. J. *et al.* Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 5, n. 7, p. 1 - 12, 2022.

PATEL, A. D. *et al.* Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. **Epilepsia**, v. 62, n. 9, p. 2228 - 2239, 2021.

PINTO, R. S. *et al.* Tipos de vieses em estudos observacionais. In: CANTO, G. L.; STEFANI, C. M.; MASSIGNAN, C. (org.). **Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático**. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências - COBE UFSC, 2021. Cap. 4.

PIOVESAN, A.; TEMPORINI, E. R. Pesquisa exploratória: procedimento metodológico para o estudo de fatores humanos no campo da saúde pública. **Revista Saúde Pública**, v. 29, n. 4, p. 318 - 325, 1995.

Pollock, D. *et al.* "How-to": scoping review? **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, 111572, 2024. doi: 10.1016/j.jclinepi.2024.111572.

REZAPOUR-FIROUZI, S. *et al.* Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase-A2 (sPLA2) enzymes by Hot-nature diet with co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 23, n. 5, p.652-657, 2015.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n.7, p.1344-1364, 2011.

ROG, D. J. *et al.* Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 65, n. 6, p. 812-819, 2005.

SCHEFFER, I. E. *et al.* Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. **Epilepsia**, v. 62, n. 10, p. 2505 – 2517, 2021.

SCHEFFER, I. E. *et al.* Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial. **JAMA**, v. 4, n. 9, p. 1 - 11, 2021.

SHARMA, N.; SRIVASTAV, A.K.; SAMUEL, A.J. Ensaio clínico randomizado: padrão ouro de desenhos experimentais - importância, vantagens, desvantagens e preconceitos. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 10, n. 3, p. 512-519, 2020. doi: 10.17267/2238-2704rpf.v10i3.3039

SILVESTRO, S. *et al.* Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease. **Molecules**, v. 25, n.21, p. 5186, 2020.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SPAGNOL, G. P. *et al.* Main therapeutic conduct of pharmacology, phytotherapy and neurosurgery used in parkinson's disease: A literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 12535-12553, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n5-095.

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.

THIJS, R. D. *et al.* Epilepsy in adults. **Lancet**, v. 393, s/n, p. 689-701, 2019.

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

VANDOLAH, H. J.; BAUER, B. A.; MAUCK, K. F. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 9, p.1840-1851, 2019.

VANEY, C. *et al.* Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Multiple Sclerosis**, v. 10, n. 4, p. 417-424, 2004.

VERMERSCH, P.; TROJANO, M. Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol oromucosal spray for multiple sclerosis-related resistant spasticity in daily practice. **European Neurology**, v. 76, n 5-6, p. 216 – 2026, 2016.

WADE, D. T. *et al.* Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. **Multiple Sclerosis**, v. 10, n. 4, p. 434-441, 2004.

WEBER, M.; GOLDMAN, B.; TRUNIGER, S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, double-blind crossover trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 81, n. 10, p. 1135-1140, 2010.

YENILMEZ, F. *et al.* Cannabis in Parkinson's disease: The patients' view. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 11, n. 1, p. 309 - 321, 2021.

ZACCARON, R.; D'ELY, R. C. S. F.; XHAFAJ, D. C. P. Estudo piloto: um processo importante de adaptação e refinamento para uma pesquisa quase experimental em aquisição de L2. **Revista do GELNE**, v. 20, n. 1, p. 30 – 41, 2018.

ZAJICEK, J. *et al.* Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 362, n. 9395, p. 1517-1526, 2003.

ZAJICEK, J. P. *et al.* Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 83, n. 11, p.1125-1132, 2012.

ZUARDI, A. W. *et al.* Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 8, p. 979-983, 2009.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Goiás.

Contato dos autores/as:

Autora: Carla Oliveira de Araujo
e-mail: carla.araujo@aluno.ueg.br

autor: Luan Silvestro Bianchini Silva
e-mail: luansilvestro@hotmail.com

Autora: Joelma Abadia Marciano de Paula
e-mail: joelma.paula@ueg.br

Manuscrito aprovado para publicação em: 27/02/2026.