

Efeitos terapêuticos do uso de canabinoides em doenças neurológicas e sistêmicas

Therapeutic effects of the use of cannabinoids in neurological and systemic diseases

Efectos terapéuticos del uso de cannabinoides en enfermedades neurológicas y sistémicas

Roberth Geraldo Braga Martins Fernandes¹, Geraldo César Barroso de Souza², Michelle Araújo Fajardo³, Pábulo Diego de Oliveira de Sousa⁴, Rafael Cota Andrade Ferreira De Souza⁵, Luciano Rezende Vilela⁶

1. Acadêmico de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7351-0592>

2. Acadêmico de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0061-0135>

3. Acadêmica de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9290-8574>

4. Acadêmico de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9301-9883>

5. Acadêmico de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2676-6616>

6. Professor orientador. Docente de Anatomia do Curso de Medicina, Pós-doutor em Neurociências pela UFMG, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8712-8992>

Resumo

Objetivo. Caracterizar a utilização dos canabinoides na terapêutica de doenças neurológicas e sistêmicas, sob justificativa do advento de novas tecnologias, conhecimentos e potenciais usos das drogas pertencentes a esse grupo como um modulador da dor, inflamação e crises convulsivas. **Método.** Revisão narrativa de literatura conduzida entre 20 de maio de 2021 e 09 de junho de 2021 nas bases de dados PubMed, SciELO, Medline, Cochrane e Scopus utilizando os descritores: "Cannabidiol" AND "Pharmacology" AND "Nervous System Diseases". Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: Adequação à temática proposta segundo o título e o resumo; Artigo publicado e revisado por pares e; Estudo em língua inglesa e/ou portuguesa. Da mesma forma, foram utilizados os critérios de exclusão: Estudos repetidos; Inadequação ao tema proposto. **Resultados.** Os canabinoides apresentaram segundo os estudos elencados potencial efeito anticonvulsivante, efeito promissor sobre a sintomatologia e sobre complicações da esclerose múltipla e sobre a inflamação. **Conclusão.** A literatura aponta para um efeito positivo do uso dos canabinoides como terapêutica nas síndromes de Dravet, na Síndrome de Lennox-Gastaut e de outras síndromes epiléticas, além de uma ampla gama de estudos suporta também os efeitos anti-inflamatórios. Entretanto, tal força de evidência ainda não é marcante acerca do uso dessa terapêutica para a Esclerose Múltipla e para doenças do trato gastrointestinal, o que deve ser melhor explorado em futuros estudos. **Unitermos.** Cannabis sativa; Inflamação; Doenças neurológicas

Abstract

Objective. To characterize the use of cannabinoids in the treatment of neurological and systemic diseases, under the justification of the advent of new technologies, knowledge and potential uses of drugs belonging to this group as a modulator of pain, inflammation and seizures. **Method.** Narrative literature review conducted between May 20, 2021 and June 9, 2021 in PubMed, SciELO, Medline, Cochrane and Scopus databases using the descriptors: "Cannabidiol" AND "Pharmacology" AND "Nervous System Diseases". The following inclusion

criteria were used: Adequacy to the proposed theme according to the title and abstract; Published and peer-reviewed article and; Study in English and/or Portuguese. Likewise, the following exclusion criteria were used: Repeated studies; Inadequacy to the proposed theme. **Results.** According to the listed studies, cannabinoids had a potential anticonvulsant effect, a promising effect on the symptoms and on the complications of multiple sclerosis and on inflammation. **Conclusion.** The literature points to a positive effect of the use of cannabinoids as a therapy in Dravet syndromes, Lennox-Gastaut syndrome and other epileptic syndromes, and a wide range of studies also supports anti-inflammatory effects. However, such strength of evidence is not yet remarkable about the use of this therapy for Multiple Sclerosis and for diseases of the gastrointestinal tract, which should be further explored in future studies.

Keywords. Cannabis sativa; Inflammation; Neurological diseases

Resumen

Objetivo. Caracterizar el uso de cannabinoides en el tratamiento de enfermedades neurológicas y sistémicas, bajo la justificación del advenimiento de nuevas tecnologías, conocimientos y usos potenciales de fármacos pertenecientes a este grupo como modulador del dolor, inflamación y convulsiones. **Método.** Revisión bibliográfica narrativa realizada entre el 20 de mayo de 2021 y el 9 de junio de 2021 en las bases de datos PubMed, SciELO, Medline, Cochrane y Scopus utilizando los descriptores: "Cannabidiol" AND "Pharmacology" AND "Nervous System Diseases". Fueron utilizados los siguientes criterios de inclusión: Adecuación al tema propuesto según el título y el resumen; Artículo publicado y revisado por pares y; Estudia en inglés y/o portugués. Asimismo, se utilizaron los siguientes criterios de exclusión: Estudios repetidos; Inadecuación al tema propuesto. **Resultados.** Según los estudios enumerados, los cannabinoides tenían un efecto anticonvulsivo potencial, un efecto prometedor sobre los síntomas y las complicaciones de la esclerosis múltiple y sobre la inflamación. **Conclusión.** la literatura apunta a un efecto positivo del uso de cannabinoides como terapia en los síndromes de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut y otros síndromes epilépticos, y una amplia gama de estudios también respalda los efectos antiinflamatorios. Sin embargo, tal solidez de la evidencia aún no es destacable sobre el uso de esta terapia para la esclerosis múltiple y para las enfermedades del tracto gastrointestinal, que deben explorarse más a fondo en estudios futuros.

Palabras clave. Cannabis sativa; Inflamación; Enfermedades neurológicas

Trabalho realizado na Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 14/04/2022

Aceito em: 02/06/2022

Endereço de correspondência: Luciano Rezende Vilela. R. Aimores 861. Sete Lagoas-MG, Brasil. CEP 35700-416. Email: llucianofisio@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os compostos canabinoides são, segundo seu nome, substâncias originalmente caracterizadas por serem encontradas como constituintes da planta Cannabis sativa, a qual, desde 1964, vem sendo intensamente estudada para o tratamento de várias condições patológicas possuindo muitos efeitos terapêuticos, dentre eles, analgésico, antiepiléptico e anti-inflamatório. Apesar de originalmente estudados como compostos de origem da planta acima

citada, esses compostos foram descobertos como também constituintes de um complexo sistema endógeno de sinalização neural em humanos, denominado sistema endocanabinóide, o qual é constituído pelos receptores cannabinoídes, tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), pelos ligantes endógenos, conhecidos como endocanabinóides, dos quais destacamos a Anandamida e o 2-araquidonoilglicerol, e pelo conjunto de enzimas de degradação¹.

Nesse sentido, os primeiros, antes encontrados apenas nas plantas, passaram a ser conhecidos como fitocanabinóides, sendo o seu principal constituinte não psicoativo, o canabidiol (CBD), o qual vem sendo considerado como uma ferramenta promissora contra várias doenças por possuir um amplo espectro de efeitos sistêmicos e por interagir com vários sistemas biológicos, sendo eficaz e seguro no tratamento de algumas doenças neuroinflamatórias mediante atuação no sistema endocanabinóide. O CBD possui baixa afinidade para receptores cannabinoídes (CB-Rs) e atua como um modulador alostérico negativo do receptor cannabinóide tipo 1 (CB-1) e como agonista inverso do receptor cannabinóide tipo 2 (CB-2). Ademais, o canabidiol atua por meio de muitos outros alvos moleculares, incluindo receptores acoplados à proteína G².

Os cannabinoídes também exercem seus efeitos celulares através de um conjunto de alvos moleculares incluindo vias de transdução de sinal intracelular (incluindo MAP kinases, JAK/STATs), canais de íons (incluindo K⁺,

Ca²⁺, Na⁺ e TRPV), transportadores (incluindo transportadores de neurotransmissores) e podem agir através de mecanismos independentes e dependentes de receptores canabinoides envolvendo receptores 5-HT GPR55 e PPAR- γ ³.

O canabidiol (CBD) é o principal componente não psicoativo da Cannabis sativa e possui efeitos anti-inflamatórios, sedativos, anticonvulsivos e ações antipsicóticas, mas não tem os efeitos colaterais psicotrópicos típicos do THC, o principal constituinte da Cannabis sativa⁴. O CBD pode atuar, por meio de seus receptores CB1 e CB2, como anti-inflamatório por vias de sinalização independentes. O CBD medeia efeitos antiepiléticos e inibição neural por mecanismos dependentes da adenosina N1 e dos receptores ácidos gama-aminobutírico A (GABA-A). Ressalta-se ainda os efeitos neuroprotetores e antipsicóticos mediados pelo aumento da dopamina e norepinefrina que ativam o receptor 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT1A) que inibem o transportador de adenosina e conseqüentemente bloqueiam os canais cálcio dependentes de voltagem tipo T, reduzindo a neurotoxicidade induzida pelo glutamato⁴. Adicionalmente, diversos estudos associam também ao CBD efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antiartríticos, cardio e neuroprotetores, anticonvulsivantes, pró cognitivos e analgésicos, com potencial efeito terapêutico relacionado a doenças autoimunes, esquizofrenia, Doença de Alzheimer,

Doença de Parkinson, dor crônica, câncer, complicações diabéticas, transtornos de ansiedade e depressão⁵.

Esse estudo tem por objetivo elencar as atualizações acerca do uso dos canabinoides na terapêutica de doenças neurológicas e sistêmicas, sob justificativa do advento de novas tecnologias, conhecimentos e potenciais usos das drogas pertencentes a esse grupo como um modulador de crises convulsivas, da dor e da inflamação.

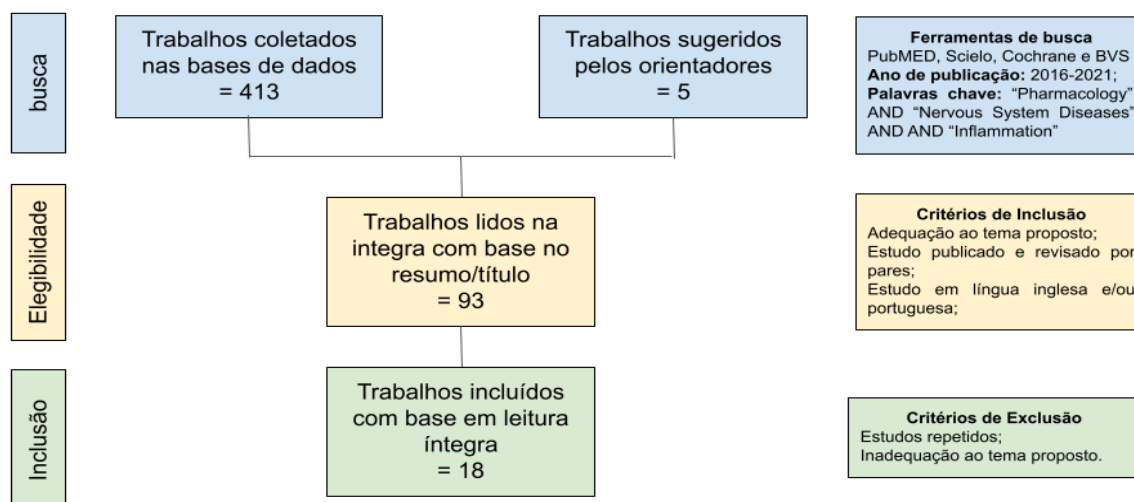
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura conduzida entre 20 de maio de 2021 e 09 de junho de 2021 nas bases de dados PubMed, SciELO, Medline, Cochrane e Scopus utilizando os descritores: "Cannabidiol" AND "Pharmacology" AND "Nervous System Diseases" e outras combinações de termos sinônimos a fim de coletar o maior número possível de evidência dentre os anos de 2016 e 2021 acerca do tema. Como critérios de inclusão foram contemplados os seguintes: Adequação à temática proposta segundo o título e o resumo; Artigo publicado e revisado por pares e; Estudo em língua inglesa e/ou portuguesa. Como critério de exclusão após a leitura completa do trabalho foram contemplados: Estudos repetidos; Inadequação ao tema proposto.

Com base nos critérios de busca supracitados, foram encontrados um total de 418 trabalhos, dos quais foram selecionados 93 trabalhos para leitura na íntegra. Destes, ao final da leitura dos trabalhos foram selecionados 18 artigos

para a construção do corpo deste estudo mediante o processo evidenciado na Figura 1.

Figura 1. *Flowchart* do estudo.



RESULTADOS e DISCUSSÃO

Os canabinoides apresentaram, segundo os estudos elencados, potencial efeito anticonvulsivante, efeito promissor sobre a sintomatologia e sobre complicações da esclerose múltipla, efeito protetivo em caso de encefalopatia por vírus da encefalomielite murina de Theiler e sobre a inflamação. Nesse sentido, para melhor compreensão dos resultados, estes foram descritos em tópicos como observado a seguir.

Síndrome de Dravet

A síndrome de Dravet constitui-se como uma encefalopatia grave, que se desenvolve no primeiro ano de vida e é associada a convulsões de difícil controle. Crianças e adultos jovens com essa síndrome, que apresentam resistência aos medicamentos, constantemente são alvos de diversos estudos que envolvem o uso de Canabidiol. Um desses estudos, randomizado e duplo cego, reforçou que a administração 20mg/Kg/dia de CBD resultou em uma maior redução na frequência de crises convulsivas. No grupo em uso de canabidiol, a frequência de crises convulsivas diminuiu de 12,4 crises por mês para 5,9 durante todo o período de tratamento⁶. O CBD reduziu a periodicidade de crises convulsivas ao longo de um período de 14 semanas, mas foi associado a eventos adversos, incluindo elevação dos níveis de enzimas hepáticas e sonolência. Dessa forma, mostrou-se que o canabidiol resultou em uma redução maior na frequência de crises convulsivas do que o placebo entre crianças e adultos jovens. Porém, ressalta-se que dados adicionais são necessários para determinar a eficácia e segurança a longo prazo do CBD para a Síndrome de Dravet⁶.

Em outro estudo foram selecionados pacientes de 2 a 18 anos com diagnóstico de Síndrome de Dravet, em uso de pelo menos um fármaco e com presença de pelo menos quatro crises convulsivas no primeiro mês de observação. Os 199 pacientes participantes foram randomizados sendo que 67 receberam 10mg/Kg/ de canabidiol (denominada pelo estudo como CBD10), 67 receberam 20mg/Kg/d canabidiol

(denominada pelo estudo como CBD20) e 65 receberam placebo. Foi observado na fase inicial que o grupo placebo possuía um número significativamente maior na média de crises convulsivas (17) do que o CBD10 (14) e CBD20 (9). O percentual de redução total na frequência das crises convulsivas foi de 56,4% com CBD10, 47,3% com CBD20 e 29,7% no placebo. Efeitos adversos estavam presentes em 88,9% dos pacientes sendo 92% deles leves ou moderados, sendo estes: diminuição do apetite, diarreia, sonolência, pirexia e fadiga⁷.

Síndrome de Lennox Gastaut

A eficácia e segurança do canabidiol no tratamento de crises convulsivas em pacientes com Síndrome de Lennox Gastaut também é alvo constante de novas pesquisas; trata-se de uma encefalopatia epiléptica intratável da infância, apresentando-se com déficit mental progressivo. Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo apresentou desfechos secundários de pacientes que tiveram uma redução de pelo menos 50% na frequência de queda das crises. A redução percentual mediana na frequência de crises convulsivas durante o período de tratamento foi de 41,9% no grupo de canabidiol contra 17,2% do grupo de placebo⁸.

As evidências apontam ainda que a formulação farmacêutica de canabidiol oral purificado se mostra um antiepiléptico de amplo espectro e com melhor controle de crises convulsivas e de crises não convulsivas em pacientes

com Síndrome de Lennox Gastaut. Esses dados foram apresentados em quatro ensaios clínicos randomizados que mostraram redução na frequência de apreensões de todos os tipos que ocorreu em pelo menos 50% dos 37,2% pacientes em utilização de 20 mg de CDB. Em contrapartida, em pacientes com Síndrome de Dravet (SD), o tratamento não foi associado a uma maior redução das crises não motoras em comparação com o placebo sugerindo que o CBD pode ser específico para crises convulsivas na SD ou que o ensaio foi insuficiente para detectar a diferença na mudança da frequência de crises. Alguns efeitos colaterais foram relatados tais como sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento das aminotransferases séricas⁹.

Outro estudo feito com 607 pacientes resistentes ao tratamento de epilepsia e com Síndrome de Lennox Gastaut ou Síndrome de Dravet demonstrou redução de 50% em mais de 50% das crises convulsivas. O dado foi constatado após 12 semanas de tratamento em um acompanhamento realizado durante 2 anos. Alguns efeitos adversos como sonolência (30%), convulsão (24%), diarreia (24%), alteração nas enzimas hepáticas (15%), pneumonia (5%) e febre (4%) foram relatados. Além disso, não houve casos de síndrome de hiperêmese e duas mortes súbitas sem explicações foram relatadas¹⁰.

Em um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo, 366 pacientes com Síndrome de Lennox Gastaut receberam uma formulação derivada da *C. sativa* em solução de CBD oral purificada. No decorrer da avaliação,

após 48 semanas, 88% reportaram uma melhora geral com redução das crises convulsivas, sendo que após 12 semanas do início do tratamento quase a metade dos pacientes apresentaram redução de até 50% na frequência das crises convulsivas e 6,3% não apresentaram mais episódios. Entre os efeitos adversos relatados temos que 25% apresentaram efeitos mais sérios, 32,5% apresentaram efeitos leves e 43,4% efeitos moderados¹¹.

Atualmente, os tratamentos disponíveis por meio dos medicamentos antiepilépticos não demonstram ser muito eficazes, principalmente quando isolados. Um estudo observou a utilização conjunta de canabidiol e clobazam em quatro ensaios clínicos aleatórios controlados. Foram analisados adicionais de Canabidiol (como Epidiolex®) para diferentes quadros convulsivos característicos das Síndrome de Lennox Gastaut e a Síndrome de Dravet na tentativa de diminuir os sintomas nesses pacientes. A mediana de diminuição da frequência de crises convulsivas (por 28 dias) para pacientes com Síndrome de Lennox Gastaut foi de 79,0 para o placebo, 86,9 para o grupo CBD10 e 78,1 para o grupo CBD20. Em uma meta-análise dos estudos de fase 3, o CBD foi eficaz na redução das crises convulsivas em pacientes com Síndrome de Lennox Gastaut e Síndrome de Dravet na população geral e em pacientes que faziam uso de clobazam. Comparado com o placebo, o CBD resultou em uma redução considerável nas crises convulsivas¹².

Em uma avaliação da segurança e eficácia do canabidiol como tratamento adjunto para crises convulsivas em

pacientes com Síndrome de Lennox Gastaut diversos efeitos benéficos foram relatados¹³. Através da utilização de ensaios aleatórios controlados por placebo, cegos simples ou duplos em dois estudos envolvendo 396 participantes observou-se redução de 50% na frequência de queda das crises convulsivas e na taxa de frequência de apreensão sem queda ([RR 1,62 (95% CI 1,09-2,43); p=0,018]). Alguns efeitos adversos foram associados à CBD como sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento das aminotransferases séricas¹³.

Epilepsia

Além dos resultados supracitados, de forma geral, a cannabis medicinal no tratamento da epilepsia demonstra fartos resultados positivos. Em estudo realizado em pacientes com epilepsia pediátrica intratável foi utilizado o PTL-101, uma formulação oral de canabidiol. Com objetivo de se verificar a segurança, tolerabilidade e eficácia da formulação, 16 pacientes entre 2 e 15 anos foram selecionados para o estudo e receberam uma dose inicial de 50mg de PTL-101. Dos 16 pacientes apenas 11 pacientes completaram o estudo e os seguintes resultados foram identificados: mediana de 81,9% de redução mensal nas frequências de convulsão durante as 12 semanas de tratamento e 68,8% apresentaram efeitos adversos leves como agitação e distúrbio de sono¹⁴.

O mecanismo antiepiléptico do CBD não foi totalmente elucidado e é considerado mediado pela inibição da

neurotransmissão glutamatérgica, principalmente por meio de mecanismos independentes do receptor de canabinoides. O uso do CBD e THC foi analisado, através de um estudo observacional longitudinal, em pacientes que adquiriram resistência ao tratamento e em uso de pelo menos dois medicamentos para o tratamento de crises convulsivas (epilepsia refratária). Dos 46 pacientes incluídos na análise de eficácia - vinte (43,5%) tiveram uma redução de convulsão de 0-49%, incluindo dois pacientes com exacerbação de crises convulsivas, 10 (22%) tiveram uma redução de 50-75%, 14 (30%) tiveram uma redução de 75-99% e 2 (4%) estavam livres de crises convulsivas. Outras propriedades do CBD, incluindo neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes foram descritas¹⁵.

Esclerose Múltipla

Pacientes com esclerose múltipla com queixa de espasticidade severa e dor foram submetidos ao tratamento spray oromucosal com THC e CBD. Quando a média destes compostos atingiram 5,5 tragadas/dia houve alívio nos sintomas de dor e espasticidade dos pacientes¹⁶. Os efeitos do canabidiol também já foram avaliados na bexiga hiperativa neurogênica secundária em pacientes com esclerose múltipla. Em um estudo piloto observacional prospectivo, realizado em 15 pacientes com bexiga hiperativa há mais de 3 meses, foi avaliado os efeitos do spray oromucoso de THC:CBD¹⁷. O estudo aponta presença de receptores CB1 e CB2 no urotélio da bexiga e que houve

a redução dos sintomas da bexiga hiperativa e do volume de urina residual pós-alívio. Foi avaliado também, de forma secundária, a função neurológica e espasticidade dos pacientes que apresentaram melhora significativa na espasticidade e no tempo médio do teste de marcha¹⁷.

Em outro estudo em que foi avaliado os efeitos do THC:CBD em pacientes com esclerose múltipla se encontrou melhora significativa sobre a espasticidade, dor e função vesical durante um acompanhamento de 40 semanas. Apenas efeitos colaterais leves foram relatados. Por se tratar de um estudo observacional não randomizado alguns resultados podem ser considerados subjetivos, porém a maioria dos pacientes apresentou melhora moderada do quadro, com mudança discreta, no teste de *Patient Global Impression of Change* (PGIC), o qual indica se o paciente obteve melhoras¹⁸.

Doenças do trato gastrointestinal

O uso dos canabinoides refletem também em doenças do trato gastrointestinal. Um estudo realizado aponta que os canabinoides estão envolvidos na regulação da ingestão de alimentos, de náuseas e vômitos, da secreção e proteção gástrica, da mobilidade do TGI, do transporte de íons, da sensação visceral, da inflamação intestinal e da proliferação de células intestinais¹⁹. Sugere-se ainda que pessoas com história de psicose e doenças cardiovasculares não devem ser tratadas com canabinoides. Entre os efeitos positivos foi reforçado o potencial no tratamento de dores viscerais

crônicas com o uso de Olorinabe[L7], um agonista de receptor CB2 (novos estudos em curso para avaliar eficácia). Em contrapartida alguns efeitos negativos como síndrome de vômitos cíclicos, hiperemese, gastroparesia e inibição da motilidade gástrica foram relatados por alguns pacientes¹⁹.

Inflamação

A utilização terapêutica dos canabinoides como agente anti-inflamatório representa um dos principais efeitos conhecidos ao longo da história da Cannabis sativa para o tratamento de várias desordens. O CBD afeta a expressão gênica, a inflamação e está sob investigação para várias aplicações terapêuticas como doenças inflamatórias e câncer. Dentre os estudos, foi observado que o THC e o Canabidiol, isolados ou em uma combinação 1:1, podem modular os eventos da sinalização inflamatória de TLR3 e TLR4 no THP-macrófago. Todos os TLR's, com exceção do TLR3, promovem, através do recrutamento do adaptador de fator de diferenciação mieloide 88(MyD88), a sinalização intracelular inibindo a ativação IRF3 induzida por poli(I:C) e LPS e a expressão de CXCL10. Esses dados oferecem uma visão mecanicista no papel dos fitocannabinoides e identifica a CBD e o THC como reguladores da sinalização TLR em macrófagos, sendo que a sinalização TLR é muito significativa devido ao papel deste na imunidade inata e inflamação³.

Além disso, o CBD atualmente é submetido a diversos ensaios clínicos devido a sua eficácia na esquizofrenia,

encefalopatia epilética refratária e esclerose tuberosa. Sabe-se que a ativação de GPR55, estimulação do receptor peroxisome ativado por proliferador (PPAR- γ) e heterodimerização da CB2/5HT1A estão envolvidos na mediação dos efeitos anti-inflamatórios relacionados a essas condições, assim como os receptores CB1, CB2, TRPV1 e adenosina²⁰. Ademais, se descobriu que o CBD inibe extensivamente a produção de citocinas pro-inflamatórias como IL-6, IL-1 α , IL-1 β e fator de necrose tecidual α (TNF- α), atuando, pois, como um potencial fármaco anti-inflamatório²⁰.

Além disso, por serem agonistas do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ) atuam inibindo diretamente a replicação viral por diferentes vírus humanos, como o vírus da hepatite B, o vírus da hepatite C, o vírus da imunodeficiência humana e o vírus sincicial respiratório. Salienta-se que esta evidência experimental foi reforçada por um estudo recente que mostrou a ação antiviral *direta* contra o vírus da hepatite C *in vitro*¹⁵.

Nesse sentido cabe ressaltar importante estudo em curso que, sob a licença de pesquisa da *Health Canada*, desenvolveu mais de 800 novos cultivos e extratos de *C. sativa*. Destes cultivos, foi desenvolvido um método para o uso destes como meio de regular a expressão gênica e as cascatas moleculares que conduzem a inflamação e outros processos celulares vitais, sendo esse estudo de suma importância para novas descobertas futuras acerca do papel dos canabinoides na inflamação⁶.

CONCLUSÃO

Diante do acima exposto e das evidências apontadas conclui-se que atualmente a literatura aponta de forma veemente para um efeito positivo do uso dos canabinoides como terapêutica nas síndromes de Dravet e na Síndrome de Lennox Gastaut, bem como em outras síndromes epilêpticas. Tal força de evidência ainda não é levantada acerca do uso dessa terapêutica para as complicações geniturinárias da Esclerose Múltipla e para outras doenças do trato gastrointestinal, o que deve ser melhor explorado haja vista o potencial efeito benéfico elencado nos estudos supracitados. Por fim, ampla gama de estudos suporta também os efeitos anti-inflamatórios dos canabinoides com o conhecimento de algumas vias por meio da qual esse composto atua, logo, novos estudos são interessantes no sentido de conhecer, por fim, toda a via de atuação dos canabinoides na inflamação, seu potencial terapêutico com base nessas vias e meios de tornar os canabinoides compostos de maior acessibilidade do ponto de vista financeiro e social. Este estudo não tem por escopo esgotar o assunto, mas apontar as eventuais lacunas a serem exploradas pelos agentes produtores de ciência, logo, novos estudos são viáveis e incentivados pelos autores no sentido de esclarecer as lacunas acima evidenciadas.

REFERÊNCIAS

1. Di Marzo V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:134-40.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.01.010>

2. Malinowska B, Baranowska-Kuczko M, Kicman A, Schlicker E. Opportunities, Challenges and Pitfalls of Using Cannabidiol as an Adjuvant Drug in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021;22:1986. <https://doi.org/10.3390/ijms22041986>
3. Fitzpatrick JM, Minogue E, Curham L, Tyrrell H, Gavigan P, Hind W, et al. MyD88-dependent and -independent signalling via TLR3 and TLR4 are differentially modulated by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in human macrophages. *J Neuroimmunol* 2020;343:577217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577217>
4. Maayah ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, Dyck JRB. The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866:165771. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165771>
5. Wang B, Kovalchuk A, Li D, Rodriguez-Juarez R, Ilnytskyy Y, Kovalchuk I, et al. In search of preventive strategies: novel high-CBD *Cannabis sativa* extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Aging* 2020;12:22425-44. <https://doi.org/10.18632/aging.202225>
6. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
7. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020;77:613-21. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0073>
8. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>
9. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2018;78:1791-804. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0992-5>
10. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res* 2019;154:13-20. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015>
11. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2019;60:419-28. <https://doi.org/10.1111/epi.14670>
12. Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E, et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol*

- Scand 2021;143:154-63. <https://doi.org/10.1111/ane.13351>
- 13.Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinkka E, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2018;32:905-16. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0558-9>
- 14.Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, Zilbershot Fink E, Orbach R, Chernuha V, *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 Behav* 2019;98:233-7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.00>
- 15.Esposito G, Pesce M, Seguella L, Sanseverino W, Lu J, Corpetti C, *et al.* The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *Br J Pharmacol* 2020;177:4967-70. <https://doi.org/10.1111/bph.15157>
- 16.Vecchio D, Varrasi C, Virgilio E, Spagarino A, Naldi P, Cantello R. Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis. *Acta Neurol Scand* 2020;142:333-8. <https://doi.org/10.1111/ane.13313>
- 17.Maniscalco GT, Aponte R, Bruzzese D, Guarcello G, Manzo V, Napolitano M, *et al.* THC/CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis overactive bladder: a pilot prospective study. *Neurol Sci* 2018;39:97-102. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3148-6>
- 18.Paolicelli D, Direnzo V, Manni A, D'Onghia M, Tortorella C, Zoccolella S, *et al.* Long-Term Data of Efficacy, Safety, and Tolerability in a Real-Life Setting of THC/CBD Oromucosal Spray-Treated Multiple Sclerosis Patients. *J Clin Pharmacol* 2016;56:845-51. <https://doi.org/10.1002/jcph.670>
- 19.Maselli DB, Camilleri M. Pharmacology, Clinical Effects, and Therapeutic Potential of Cannabinoids for Gastrointestinal and Liver Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1748-58.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.020>
- 20.Suryavanshi SV, Kovalchuk I, Kovalchuk O. Cannabinoids as Key Regulators of Inflammasome Signaling: A Current Perspective. *Front Immunol* 2021;11:613613. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.613613>