

CANABINOIDES: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS E PERSPECTIVAS PARA USO TERAPÊUTICO

CANNABINOIDS: PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS AND PERSPECTIVES FOR THERAPEUTIC USE

THAÍS DA SILVA ARAUJO¹, NATÁLIA CIARMOLI SANTANA¹, GEOVANA AUGUSTO MAZZO¹, ADRIANO CRESSONI ARAÚJO², ELEN LANDGRAF GUIGUER^{2*}

1. Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade de Marília/UNIMAR; 2. Professor Doutor, docente dos cursos de Farmácia, Biomedicina e Medicina da Universidade de Marília/UNIMAR.

Avenida Hygno Muzzy Filho, 1001, Bloco IX, Marília, São Paulo, Brasil. CEP 17.525-902. elguiguer@gmail.com

Recebido em 24/09/2019. Aceito para publicação em 25/10/2019

RESUMO

A *Cannabis sativa* é a planta mais comum do gênero *Cannabis*, sendo cultivada em quase todo o mundo. Dentre os canabinoides os que mais se destacam são o Δ^9 -THC e o CBD, o qual tem ganhado destaque devido aos seus efeitos anticonvulsivantes, anti-inflamatórios, entre outros. Apesar do Δ^9 -THC induzir uma série de efeitos indesejáveis, também apresenta propriedades terapêuticas, tais como atividades antiemética e analgésica. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo abordar as possibilidades de uso terapêutico dos canabinoides. Para isso, foi realizada uma busca na base de dados PubMed, selecionando artigos publicados a partir de 2015. Foram encontrados estudos nos quais o Δ^9 -THC demonstrou resultados positivos para tratamento da dor crônica, dor neuropática, DTNC, TEPT e anorexia nervosa. O CBD, por sua vez, demonstrou apresentar potencial terapêutico para crises convulsivas. O spray oromucosal THC:CBD mostrou ser eficaz na dor neuropática periférica, na EM e no THDA. Por fim, o THCv, um antagonista de receptores CB1, demonstrou atuar na supressão do apetite e na redução da glicemia em diabéticos tipo 2. Os estudos encontrados permitem concluir que o Δ^9 -THC e o CBD apresentam diversas propriedades farmacológicas, sendo uma alternativa ao uso de outros fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Canabinoides, Canabidiol, Tetrahydrocannabinol.

ABSTRACT

The *Cannabis sativa* is the most common plant of the genus *Cannabis* being cultivated in almost all the world. Among the cannabinoids, the most important are the Δ^9 -THC and the CBD which has won prominence due anticonvulsant, anti-inflammatory effects, among others. Although Δ^9 -THC induces a number of undesirable effects, it also exhibits therapeutic properties, such as anti-emetic and analgesic activities. Therefore, this study aims to approach the possibilities of therapeutic use of cannabinoids. To do this, a search was performed in the PubMed database, selecting articles published after 2015. Studies are found in which Δ^9 -THC demonstrated positive results for the treatment of chronic pain, neuropathic pain, NCCP, PTSD and anorexia

nervosa. CBD, on the other hand, has shown therapeutic potential for seizures. The oromucosal spray THC:CBD has been shown to be effective in peripheral neuropathic pain, MS and ADHD. Finally, THCv, an antagonist of CB1 receptors, has been shown to act to suppress appetite and reduce glycemia in type 2 diabetics. The studies found allow us to conclude that the Δ^9 -THC and CBD have several pharmacological properties, being an alternative to the use of other drugs.

KEYWORDS: Cannabinoids, cannabidiol, tetrahydrocannabinol.

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis*, planta originária da Ásia Central é uma das mais antigas cultivadas pelo homem. Achados arqueológicos e históricos evidenciam o cultivo da planta desde 4000 a.C. na China¹. Também existem indícios de seu uso medicinal e religioso na Índia, na Pérsia, nas sociedades Árabes, entre outras regiões da Ásia Central e Europa antes do nascimento de Cristo². Chegou ao Brasil no século XVI trazida por escravos africanos, especialmente os de Angola, sendo utilizada para práticas mágicas e tratamento de doenças¹.

O gênero *Cannabis* possui três espécies: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. A *C. sativa* é a mais comum, sendo cultivada em quase todo o mundo³. A planta contém mais de 500 diferentes compostos químicos, incluindo mais de 100 canabinoides, grupo de substâncias exclusivos do gênero *Cannabis*. Destes, o principal componente não-psicoativo é o Canabidiol⁴, o qual vem ganhando destaque pois apesar de não apresentar efeitos psicoativos tem mostrado propriedades anticonvulsivantes, antipsicóticas, anti-inflamatórias, antiepiléptica e ansiolítica^{5,6}. O Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), é o principal constituinte psicoativo, que induz um amplo espectro de efeitos fisiológicos e comportamentais, incluindo alteração da frequência cardíaca e da pressão arterial, euforia, alteração da cognição e psicose^{6,7}. Apesar desses efeitos

indesejáveis, o Δ^9 - THC apresenta importantes propriedades terapêuticas, entretanto, os melhores resultados com diminuição dos efeitos adversos, são conseguidos quando o mesmo é combinado com outros canabinoides, tal como o canabidiol. Nesse sentido, o único fármaco da indústria farmacêutica que possui o princípio terapêutico dos canabinoides com a aprovação regulamentar (em alguns países) para o alívio da espasticidade na esclerose múltipla são os nabiximóis, como o spray denominado comercialmente por Sativex®. Além disso, o spray também foi licenciado no Canadá para manejo da dor neuropática central na esclerose múltipla^{8,9}. Sativex® se refere a um spray oral modulador do sistema endocanabinoide, padronizado com uma combinação aproximadamente equimolar de Δ^9 - THC e CBD (especificamente, 2,7mg de Δ^9 - THC/ 2,5mg de CBD por spray)^{10,11,12}.

Assim, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão sobre as possibilidades de uso terapêutico dos canabinoides, em especial do Δ^9 - THC e do canabidiol.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, com os seguintes descritores: *cannabinoids and therapeutic use; cannabidiol and therapeutic use e tetrahydrocannabinol and therapeutic use*.

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos publicados a partir de janeiro de 2015 que avaliaram o uso terapêutico. Foram excluídos os artigos que avaliaram apenas efeitos indesejáveis e dependência de canabinoides.

3. DESENVOLVIMENTO

Δ^9 - Tetrahydrocannabinol (Δ^9 - THC) e análogos

Náuseas e vômitos

Em um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo (NaCl 0,9%), KLEINE-BRUEGGENEY *et al.* (2015)¹³ avaliaram o valor clínico do Δ^9 - THC (1mg/mL) endovenoso, através de uma solução injetável, para a prevenção de náusea e vômito pós-operatório (NVPO). A hipótese do estudo seria que o Δ^9 - THC reduziria o risco relativo de NVPO nas primeiras 24 horas pós-operatório em comparação com o placebo, o que não foi possível, uma vez que náuseas e vômitos foram observadas dentro dessas 24 horas, e mesmo com uma dose relativamente elevada (0,125 mg/kg), teve um efeito insignificante sobre os sintomas de náuseas e vômitos pós-operatórios.

Posteriormente, LEVIN *et al.* (2017)¹⁴, investigaram através de um estudo randomizado e controlado por placebo, a eficácia da nabilona (0,5 mg) - derivado sintético semelhante ao Δ^9 -THC - em reduzir os sintomas pós-operatórios três horas antes da

anestesia no dia da cirurgia por via oral. Ao final de toda a contabilização dos dados obtidos, os autores chegaram à conclusão que uma dose única de 0,5mg de nabilona não foi efetiva para reduzir a ocorrência de PONV aguda.

Já CÔTÉ *et al.* (2016)¹⁵ desenvolveram um ensaio randomizado duplo-cego visando avaliar a eficácia da nabilona na melhoria da qualidade de vida de pacientes com câncer no contexto de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, sendo administrado 1 comprimido (0,5mg) antes de dormir durante uma semana até se estabelecer uma dose fixa de 4 comprimidos (1 mg) ao dia. Durante o estudo em questão, foi permitido também a administração de outros antieméticos como a metoclopramida e também o uso de analgésico como a codeína. Entretanto, não houve melhora significativa no apetite desses pacientes comparados com o placebo, as náuseas e os vômitos apresentados também permaneceram do mesmo modo, e o efeito da nabilona sobre o humor dos pacientes não foi estatisticamente significativo comparado ao grupo placebo. Além disso, os pacientes não relataram nenhum benefício em termos de qualidade de vida durante todo o período de estudo.

Pancreatite crônica

Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (diazepam nas doses de 5 mg/10 mg), DE VRIES *et al.* (2016)¹⁶ buscaram verificar a eficácia e segurança de uma única dose de Δ^9 -THC (8mg) em pacientes com pancreatite crônica. Todavia, após as análises entre os grupos ficou demonstrado que uma dose única (8mg) de Δ^9 -THC por via oral não foi eficaz na redução da dor pancreática crônica em comparação com placebo ativo (diazepam).

Dor crônica

WARE *et al.* (2015)¹⁷ realizaram um estudo (multicêntrico de coorte) para avaliar o controle de dores crônicas, de moderada a intensa, que não sejam provenientes de câncer utilizando a *Cannabis*, a qual foi fornecida na forma de erva, conteúdo $12,5 \pm 1,5\%$ Δ^9 - THC. As formas de administrar foram escolhidas pelos pacientes mas com recomendação de limite máximo de 5 g/d. Em conclusão, os resultados de WARE *et al.* sugerem que a *Cannabis* em doses de 2,5 g/d em usuários atuais de *Cannabis* apresentou redução da dor e pode ser uma alternativa segura, como parte de um controle de dores cuidadosamente monitorada quando os tratamentos medicamentosos convencionais têm sido considerados impróprios ou inadequados.

DE VRIES *et al.* (2017)¹⁸ desenvolveram um estudo duplo-cego e controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança de Namisol® (8mg e 5mg 3x/dia quando 8mg não era bem tolerado) - Δ^9 -THC sintético (Dronabinol) - em pacientes com dor abdominal crônica. Os resultados foram negativos, pois o Namisol® não demonstrou efeitos benéficos na dor abdominal crônica, apesar de ter sido bem tolerado.

Dor Torácica não-cardíaca (DTNC)

Em um estudo duplo-cego e controlado por placebo, MALIK *et al.* (2017)¹⁹ avaliaram os efeitos do dronabinol – Δ^9 -THC sintético – (5mg duas vezes ao dia) na frequência e intensidade da dor em pacientes diagnosticados com DTNC. Como resultado, o dronabinol melhorou a sensação de dor esofágica, assim como a frequência de odinofagia e diminuiu a intensidade de episódios de dor torácica não relacionada à Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE).

Dor neuropática

WALLACE *et al.* (2015)²⁰ realizaram um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para verificar a eficácia do Δ^9 – THC no tratamento da dor neuropática diabética. Para isso, contaram com voluntários que receberam baixa (1% Δ^9 - THC), média (4% Δ^9 - THC), ou alta (7% Δ^9 - THC) dose de *Cannabis* na forma aerossol (para inalação). Através dos resultados obtidos, pode-se sugerir que a *Cannabis* pode ter efeitos analgésicos em síndromes de dor neuropática, incluindo em doentes com neuropatia diabética periférica refratária ao tratamento quando usada em altas doses (7% Δ^9 – THC), pois ao analisarem os efeitos nos voluntários, não houve significância nas doses baixas ou médias.

Outro estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado por TURCOTTE *et al.* (2015)²¹ utilizando nabilona por via oral (0,5 ou 1 mg), e também visou avaliar a eficácia e tolerabilidade desse medicamento em combinação com a gabapentina para gestão de dor neuropática em indivíduos com esclerose múltipla recorrente remitente. Os resultados nesse caso demonstraram que a nabilona como adjuvante à gabapentina é um tratamento eficaz e bem tolerado, se tornando uma opção para o manejo da dor nessa população.

Anorexia Nervosa

ANDRIES *et al.* (2015)²², realizaram um estudo randomizado e controlado para avaliar a ação do dronabinol (2,5mg duas vezes ao dia) sobre o estímulo do apetite em pacientes com anorexia nervosa. O peso corporal e o gasto energético estimado devido à atividade física foram modestamente aumentados durante o tratamento com dronabinol em comparação com o placebo. Os resultados obtidos sugerem que a terapia com agonista canabinoide alivia o aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em mulheres com anorexia nervosa grave e crônica.

REICHENBACH *et al.* (2015)²³ realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, que consistiu basicamente na administração de 5 mg de dronabinol por via oral após as refeições, também com o intuito de avaliar os resultados sobre pacientes com anorexia nervosa. Após as análises realizadas nos voluntários, descobriu-se que a administração do dronabinol (5mg) duas vezes ao dia durante 28 dias não é prejudicial para parâmetros

metabólicos, mas também não contribui para alterações significativas desejadas no índice de massa corpórea.

Demência

AHMED *et al.* (2015)²⁴, VAN DEN ELSEN *et al.* (2015a)²⁵ e, em seguida, VAN DEN ELSEN *et al.* (2015b)²⁶ realizaram ensaios randomizados e controlados por placebo, utilizando Namisol® com a finalidade de analisar, respectivamente, a segurança de múltiplas doses orais em pessoas idosas; eficácia e segurança de doses orais baixas em sintomas neuropsiquiátricos como foco na agitação, em pacientes com demência; e sua eficácia e segurança com foco na agitação e agressão dos pacientes com este transtorno. Nos três estudos, a dose utilizada foi de 0,75 e 1,5mg, as quais foram administradas duas vezes ao dia: às 10h e às 16h, devido os sintomas neuropsiquiátricos geralmente ocorrerem no final do dia, quando a fadiga e o sinais externos interferem cada vez mais. Em geral, estas doses foram seguras e bem toleradas por indivíduos idosos e adultos com demência; porém, não foi encontrado nenhum benefício do tratamento com Namisol® em sintomas neuropsiquiátricos na demência.

Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)

JETLY *et al.* (2015)²⁷ realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, onde participaram 47 militares, entre 18 a 65 anos, com episódios de TEPT. A dosagem começou a 0,5mg e foi aumentando semanalmente até um máximo de 3,0 mg com base na eficácia da supressão do pesadelo e tolerabilidade. Todas as doses foram administradas 1 hora antes de dormir. Os resultados desse estudo demonstram que a nabilona reduziu significativamente os pesadelos recorrentes e angustiantes de pacientes com TEPT crônica, bem como aumentou o bem-estar dos mesmos.

Canabidiol (CBD)

Crises Convulsivas

Com a finalidade de analisar o efeito anticonvulsivante do CBD nas crises convulsivas resistentes aos tratamentos atuais disponíveis, DEVINSKY *et al.* (2016)²⁸ e, em seguida, DEVINSKY *et al.* (2017)²⁹ realizaram, respectivamente, ensaios abertos de acesso expandido; e randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Em ambos os estudos, foram tratadas crianças e adultos jovens com CBD oral, sendo que no primeiro, a dose foi de 2 a 5mg/kg/dia dividida em duas vezes ao dia, sendo aumentada até intolerância ou a uma dose máxima de 25mg/kg/dia ou 50mg/kg/dia; e no segundo a dose, administrada duas vezes ao dia, foi escalonada até 20mg/kg/dia. No ensaio aberto de acesso expandido obteve-se como resultado, redução significativa das crises convulsivas em muitos pacientes, além de um adequado perfil de segurança nos pacientes com crises convulsivas

altamente resistente ao tratamento. DEVINSKY *et al.* (2017)²⁹, por sua vez, realizaram seu estudo voltado para a Síndrome de Dravet, obtendo como resultado uma grande redução na frequência de crises convulsivas com o uso do CBD na população em estudo.

Posteriormente, DEVINSKY *et al.* (2018)³⁰ realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança de duas doses orais de CBD (10mg/kg e 20mg/kg), administradas duas vezes ao dia em doses igualmente divididas, para tratar crises epiléticas em pacientes com a Síndrome de Lennox-Gastaut (faixa etária de 2 a 55 anos). Ao final do estudo foi possível demonstrar a eficácia do CBD nesta Síndrome, uma vez que o mesmo foi capaz de reduzir a frequência das crises e de melhorar o estado geral dos pacientes.

Doença de Crohn

Levando em consideração as evidências do efeito anti-inflamatório do CBD, NAFTALI *et al.* (2017)⁴, realizaram um estudo randomizado, controlado com placebo, com a finalidade de avaliar se baixas doses de canabidiol (10mg duas vezes ao dia) eram seguras e eficazes na doença de Crohn. Ao final do estudo, foi possível perceber que não houve diferenças significativas entre o grupo de estudo e o do placebo, portanto, mostrando que houve falha no tratamento com CBD na doença de Crohn, apesar dos perfis de segurança e tolerabilidade terem sido excelentes, comprovando a segurança com baixas doses de CBD.

Associação Canabidiol e Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

Dor neuropática periférica

HOGGART *et al.* (2015)⁹ desenvolveram um estudo de extensão aberto para analisar os efeitos, tolerância e segurança do spray oral de THC/CBD (máximo de 8 pulverizações por 3 horas e 24 pulverizações a cada 24 horas) no manejo da dor neuropática em duas populações em especial: pacientes com dor neuropática periférica associada com a alodinia e pacientes com dor neuropática periférica associada com diabetes. Este ensaio apresentou resultados favoráveis ao tratamento, sendo possível observar melhorias nas escalas da dor neuropática periférica após 4 semanas de tratamento, sem aumento da dose diária da medicação e sem evidência de desenvolvimento de tolerância, além disso, os pacientes não procuraram aumentar o uso de outros medicamentos para o alívio da dor ao longo do tempo

Esclerose Múltipla (EM)

Em um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, LEOCANINI *et al.* (2015)¹⁰ investigaram os efeitos da Sativex® (nome comercial do spray oral de THC/CBD) nas medidas neurofisiológicas da espasticidade em pacientes com

progressiva EM. O objetivo do estudo não foi alcançado, pois as medidas neurofisiológicas não diferiram significativamente de acordo com o tratamento e não se correlacionaram significativamente com a resposta clínica, porém, os achados confirmaram os benefícios clínicos de Sativex® (máximo de 12 pulverizações por dia) em pacientes com EM progressiva afetados por espasticidade objetiva dos membros inferiores que falharam em responder adequadamente a outras medicações antiespasmódicas, sendo que estes benefícios podem ser notados dentro de 4 semanas.

HAUPTS *et al.* (2016)³¹ realizaram uma análise post hoc do estudo GWSP0604 (o maior ensaio clínico do spray oral THC/CBD) para avaliar a influência de 1 ou 2 tentativas terapêuticas anteriores com baclofeno e tizanidina sobre a eficácia e tolerabilidade do spray oral de THC/CBD (média de 8 pulverizações por dia). Foi demonstrado com este estudo que o spray em questão proporciona alívio consistente e boa tolerabilidade em pacientes com espasticidade moderada a grave na EM que não responderam adequadamente ao tratamento prévio antiespasmódico, independentemente do número de tentativas anteriores de otimização com falha, sendo que a capacidade dos pacientes resistentes ao tratamento de responderem ao spray oral de THC:CBD pode relacionar-se com seu modo de ação que o distingue dos medicamentos antiespasmódicos convencionais.

Em seguida, RUSSO *et al.* (2016)¹², realizaram um estudo com o objetivo de investigar o papel do Sativex® (média de um máximo de 8 pulverizações/dia) na melhora da dor em pacientes com EM por meio de avaliações clínica e neurofisiológica. Com um mês de administração, ocorreram redução da dor e melhora na qualidade de vida dos pacientes, corroborando os benefícios dessa associação (Sativex®) nos pacientes com EM.

Sucessivamente, CAROTENUTO *et al.* (2017)³² desenvolveram um estudo com a finalidade de avaliar o papel estrutural e funcional do neurônio motor superior, em particular o trato corticoespinal, na espasticidade relacionada com a EM e exploração da evolução do comprometimento longitudinal do neurônio motor superior em pacientes sob tratamento com Sativex® (8 a 10 sprays por dia). O estudo conseguiu mostrar uma associação entre o comprometimento do neurônio motor superior e a presença da espasticidade em pacientes com EM, sugerindo um papel do trato piramidal no desenvolvimento da espasticidade. Sativex® parece ser um tratamento valioso para a espasticidade quando sua eficácia é avaliada com base nas escalas subjetivas clínicas. Contudo, não foi possível identificar correlatos eletrofisiológicos e estruturais que podem explicar os efeitos do medicamento.

Doença de Huntington (DH)

Através de um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, LÓPEZ-

SENDON MORENO *et al.* (2016)¹¹ avaliaram a segurança e a tolerabilidade do spray de Sativex® (12 pulverizações/dia) em pacientes com DH. Ao final de 12 semanas, foi possível comprovar que o medicamento foi seguro e bem tolerado. Um achado notável foi a ausência de sintomas neuropsiquiátricos, uma grande preocupação devido sua alta prevalência na referida doença. Entretanto, não houve efeitos clínicos significativos da Sativex®, os quais foram associados a ausência de alterações em essencialmente todos os biomarcadores avaliados, com exceção da elevação da expressão do gene de receptores CB2 em linfócitos periféricos.

Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (THDA)

Foi desenvolvido, por COOPER *et al.* (2017)³³, um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, utilizando-se Sativex® (máximo de 14 pulverizações no dia) para fornecer uma avaliação inicial dos efeitos potenciais no comprometimento cognitivo e nos sintomas comportamentais em adultos com THDA. Para os sintomas de THDA, no grupo ativo, melhorias consideráveis foram encontradas para hiperatividade/impulsividade e tendências para melhorias foram vistas para desatenção e labilidade emocional, inclusive não houveram efeitos negativos em qualquer medida de desfecho, entretanto, os resultados não atingiram significância ideal mesmo após o ajuste para múltiplos testes, ou seja, ainda são resultados inconclusivos.

Tetrahydrocannabinol (THCV)

Supressão do apetite

Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em indivíduos saudáveis, RZEPA *et al.* (2015)³⁴ buscaram verificar a ação do THCV (10mg/dia) por via oral na conectividade funcional do estado de repouso entre as regiões de interesse (a amígdala, a ínsula e córtex orbitofrontal) da rede de controle executivo no Sistema Nervoso Central. Em conclusão, os resultados obtidos na pesquisa mostraram que o THCV pode modular a conectividade funcional em estado de repouso em redes-chave, como a rede de modo padrão e a rede de controle cognitivo, e isso pode ser relevante para o desenvolvimento de THCV como uma medicação anti-obesidade, visto que ele pode modular a saciedade sem inferir sobre o humor, energia ou afeto do paciente.

Associação Canabidiol e Tetrahydrocannabinol

Hiperglicemia e dislipidemia

JADOON *et al.* (2016)³⁵ realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, para investigar os efeitos do CBD (200mg/dia) e do THCV (10mg/dia), sozinhos e em combinação [1:1

CBD e THCV (5mg/5mg, duas vezes ao dia); 20:1 CBD e THCV (100mg/5mg, duas vezes ao dia), sobre a dislipidemia e o controle glicêmico em indivíduos com diabetes tipo 2. O uso do THCV sozinho diminuiu significativamente a glicemia de jejum e aumentou a função das células beta pancreáticas, sendo que estes achados sugerem que o mesmo pode representar um novo agente terapêutico para o controle glicêmico em indivíduos com diabetes tipo 2. O CBD, por sua vez, não mostrou quaisquer efeitos metabólicos detectáveis, apesar de produzir mudanças desejáveis em algumas adipocinas. Por fim, a combinação de CBD e THCV não produziu efeitos favoráveis em nenhum dos parâmetros, inclusive os efeitos favoráveis do THCV também foram perdidos no tratamento combinado.

4. DISCUSSÃO

Alguns dos estudos que tratavam do uso do Δ^9 - THC não obtiveram resultados conclusivos como na avaliação do controle dos sintomas de NVPO, de pacientes com dores provindas da pancreatite crônica, dor abdominal crônica, demência e para os efeitos causados pelo tratamento convencional do câncer como falta de apetite, náusea e controle do vômito. Todavia, quanto ao uso do Δ^9 - THC para dores crônicas e neuropáticas, o uso apresentou resultados satisfatórios, sendo considerado como uma alternativa terapêutica segura, desde que monitorada, salientando que no caso da neuropatia periférica diabética, a dose que surtiu efeitos foi a maior testada (7% de Δ^9 - THC), e no estudo de TURCOTTE *et al.* (2015)²¹ também foram obtidos resultados positivos sobre este quadro de dor com nabilona associada à gabapentina. Ademais, o uso do dronabinol (10mg/dia) em pacientes com DTNC demonstrou melhorar a sensação de dor esofágica, assim como a frequência de odinofagia e diminuiu a intensidade de episódios de dor torácica não relacionada à DRGE, mas estudos posteriores em maior escala são cruciais para fundamentar tais resultados. Outro aspecto levantado quanto ao uso do Δ^9 - THC foi em relação ao tratamento de pacientes com anorexia nervosa através do estímulo do apetite, em que os resultados obtidos afirmam que o uso do dronabinol apresentou respostas significativas em certas doses (2,5mg duas vezes ao dia), mas no caso do estudo realizado por REICHENBACH *et al.* (2015)²³, a dose de 5mg duas vezes ao dia não aumentou o índice de massa corpórea dos pacientes, sendo necessário realizar pesquisas mais aprofundadas e por um período maior para uma melhor avaliação quanto ao uso para anorexia. Outro ponto referente ao uso do Δ^9 - THC, foi em relação a administração de nabilona que aumentou a qualidade de vida em pacientes com TEPT, visto que no estudo foi confirmado que este medicamento reduziu os pesadelos e aumentou significativamente o bem-estar dos voluntários; mas assim como os demais estudos que relataram um resultado positivo, os autores ressaltaram que estudos posteriores são necessários para confirmar tal achado.

Quanto ao CBD, é possível notar que o mesmo é eficaz para a redução das crises convulsivas, incluindo a Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox-Gastaut as quais apresentam complicações graves, podendo até levar à morte súbita. Em relação ao efeito anti-inflamatório, o mesmo não foi evidenciado no tratamento da doença de Crohn, sendo que um dos fatores contribuintes para este resultado pode ter sido a baixa dose utilizada (20mg/dia).

O spray oral contendo Δ^9 - THC/CBD, comercialmente denominado de Sativex®, já é licenciado em alguns locais com a finalidade de aliviar a espasticidade na EM e para maneja da dor neuropática central na EM, e além disso, apresenta outras propriedades que estão sendo estudadas, tais como sua atuação na DH e no THDA. Seu uso em pacientes com dor neuropática periférica associada à alodinia ou ao diabetes se mostrou eficaz, sugerindo que o spray pode ser mantido para uso a longo-prazo. Uma vez que o medicamento é licenciado para vários países para o tratamento da espasticidade na EM, já se espera que o mesmo tenha sua eficácia garantida, portanto, os estudos discutidos neste trabalho referentes à esta ação somente mostraram resultados positivos e ainda foi analisado que sua eficácia independe do uso prévio de medicamentos antiespasmódicos; entretanto, apesar do spray de THC/CBD ser eficaz para o tratamento da espasticidade na EM, não foram encontradas medidas neurofisiológicas que se relacionassem com tais efeitos. A DH é mais uma das doenças analisadas que poderiam ser tratadas com o spray, porém, os resultados não foram favoráveis às expectativas, uma vez que não foram encontrados efeitos clínicos significativos e nem alterações nos biomarcadores avaliados, com exceção da elevação da expressão do gene de receptores CB2 em linfócitos periféricos, a qual parece ser uma resposta positiva ao tratamento, de forma a melhorar o papel citoprotetor e anti-inflamatório deste receptor nas condições prejudiciais da DH. Por fim, foi discutido o uso de Sativex® no THDA que essencialmente se mostrou eficaz melhorando os aspectos relacionados a desatenção e labilidade emocional, todavia, os achados não atingiram a magnitude desejada, sendo necessário maiores estudos para uma melhor avaliação.

Em relação ao THCV, um antagonista que atua nos receptores CB1, demonstrou atuar sobre a supressão do apetite devido a possibilidade de modular a saciedade dos pacientes sem interferir no humor do indivíduo, sendo uma boa alternativa para o tratamento da obesidade, entretanto foi salientado pelos autores do estudo que avaliações mais aprofundadas são fundamentais para comprovar tal efetividade; inclusive no estudo feito por JADOON *et al.* (2016)³⁵ também foi salientado que o uso do THCV teve bons resultados para a redução da glicemia em jejum, quando utilizado isoladamente.

5. CONCLUSÃO

Através dos ensaios clínicos avaliados foi possível concluir que os canabinoides, em especial o Δ^9 - THC e o CBD apresentam diversas propriedades terapêuticas, oferecendo um tratamento valioso em especial para situações as quais não são passíveis de serem tratadas com outras medicações, principalmente com a combinação de ambos (Sativex®) no tratamento da espasticidade na EM. Apesar dos resultados positivos obtidos, ainda são necessários mais ensaios clínicos para comprovar e detalhar a maioria destes efeitos, bem como desvendar possíveis novas propriedades dos canabinoides. Além do Δ^9 - THC e do CBD, foi possível ainda encontrarmos informações referente ao THCV, o qual se mostrou uma ótima opção terapêutica para redução da glicemia em jejum em pacientes diabéticos tipo 2.

REFERÊNCIAS

- [1] Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153-7.
- [2] Haney M., Hill MN. Cannabis and cannabinoids: from synapse to society. *Neuropsychopharmacol.* 2018;43(1):1-3.
- [3] Coutinho MPL, Araújo LF, Gonttiès B. Uso da maconha e suas representações sociais: estudo comparativo entre universitários. *Psicol Estud.* 2004;9(3):469-77.
- [4] Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtaim M, et al. Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's Disease, a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci.* 2017;62(6):1615-20.
- [5] Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Braz J Psychiatry.* 2010;32 Suppl 1:S56-S66.
- [6] Lee D, Huestis MA. Current knowledge on cannabinoids in oral fluid. *Drug Test Anal.* 2014;6(1-2):88-111.
- [7] Lee D, Karschner EL, Milman G, Barnes AJ, Goodwin RS, Huestis MA. Can oral fluid cannabinoid testing monitor medication compliance and/or cannabis smoking during oral THC and oromucosal Sativex administration?. *Drug Alcohol Depend.* 2013;130(1):68-76.
- [8] Darkovska-Serafimovska M, Serafimovska T, Arsova-Sarafimovska Z, Stefanoski S, Keskovski Z, Balkanov T. Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. *J Pain Res.* 2018;11:837-42.
- [9] Hoggart B, Ratcliffe S, Ehler E, Simpson KH, Hovorka J, Lejčko J, et al. A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. *J Neurol.* 2015;262(1):27-40.
- [10] Leocanini L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Del Carro U, Amadio S, et al. Sativex® and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 2015;262(11):2520-27.
- [11] López-Sendon Moreno JL, García Caldentey J, Trigo Cubillo P, Ruiz Romero C, García Ribas G, Alonso Arias MAA, et al. A double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in

- Huntington's disease. *J Neurol.* 2016;263(7):1390-400.
- [12] Russo M, Naro A, Leo A, Sessa E, D'Aleo G, Bramanti P, et al. Evaluating Sativex® in neuropathic pain management: a clinical and neurophysiological assessment in multiple sclerosis. *Pain Med.* 2016;17(6):1145-54.
- [13] Kleine-Brueggeney M, Greif R, Brenneisen R, Urwyler N, Stueber F, Theiler LG. Intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol to prevent postoperative nausea and vomiting: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2015;121(5):1157-64.
- [14] Levin DN, Dulberg Z, Chan A-W, Hare GMT, Mazer CD, Hong A. A randomized-controlled trial of nabilone for the prevention of acute postoperative nausea and vomiting in elective surgery. *Can J Anesth.* 2017;64(4):385-95.
- [15] Côté M, Trudel M, Wang C, Fortin A. Improving quality of life with nabilone during radiotherapy treatments for head and neck cancers: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(4):317-24.
- [16] de Vries M, van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, van Goor H. Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):525-37.
- [17] Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet J-P, Boulanger A, Esdaile JM, et al. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain.* 2015;16(12):1233-42.
- [18] de Vries M, van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, van Goor H, Pain and Nociception Neuroscience Research Group. Tetrahydrocannabinol does not reduce pain in patients with chronic abdominal pain in a phase 2 placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(7):1079-86.
- [19] Malik Z, Bayman L, Valestin J, Rizvi-Toner A, Hashmi S, Schey R. Dronabinol increases pain threshold in patients with functional chest pain: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *Dis Esophagus.* 2017;30(2):1-8.
- [20] Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *J Pain.* 2015;16(7):616-27.
- [21] Turcotte D, Doupe M, Torabi M, Gomori A, Ethans K, Esfahani F, et al. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med.* 2015;16(1):149-59.
- [22] Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Stoving RK. Changes in IGF-I, urinary free cortisol and adipokines during dronabinol therapy in anorexia nervosa: results from a randomised, controlled trial. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25(5):247-52.
- [23] Reichenbach ZW, Sloan J, Rizvi-Toner A, Bayman L, Valestin J, Schey R. A 4-week pilot study with the cannabinoid receptor agonist dronabinol and its effect on metabolic parameters in a randomized trial. *Clin Ther.* 2015;37(10):2267-74.
- [24] Ahmed AIA, van den Elsen GAH, Colbers A, Kramers C, Burger DM, van der Marck MA, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. *Psychopharmacology.* 2015;232(14): 2587-95.
- [25] van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes R-J, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2015;84(23):2338-46.
- [26] van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes R-J, Feuth T, van der Marck MA, Olde Rikkert MGM. Tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: a crossover randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(12):1214-24.
- [27] Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled crossover design study. *Psychoneuroendocrinol.* 2015;51:585-8.
- [28] Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):270-8.
- [29] Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-20.
- [30] 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(20):1888-97.
- [31] Haupts M, Vila C, Jonas A, Witte K, Álvarez-Ossorio L. Influence of previous failed antispasticity therapy on the efficacy and tolerability of THC: CBD oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol.* 2016;75(5-6):236-43.
- [32] Carotenuto A, Iodice R, Petracca M, Inglese M, Cerillo I, Coccoza S, et al. Upper motor neuron evaluation in multiple sclerosis patients treated with Sativex®. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(4):442-8.
- [33] Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J, Asherson P. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(8):795-808.
- [34] Rzepa E, Tudge L, McCabe C. The CB1 neutral antagonist tetrahydrocannabivarin reduces default mode network and increases executive control network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;19(2).
- [35] Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD, et al. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabivarin on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes care.* 2016;39(10):1777-86.