



## EFICÁCIA E IMPLICAÇÕES DO USO DE CANNABINÓIDES NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E OUTRAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Emerson Célio da Nóbrega Casimiro<sup>1</sup>; Maria do Socorro Lopes Casimiro<sup>2</sup>; Lucas Ian Sousa Queiroz<sup>3</sup>; Mayra Joyce da Costa Pinheiro<sup>4</sup>; Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Campina Grande, emersoncncasimiro@gmail.com;

<sup>2</sup>Universidade Federal da Paraíba, mslcasimiro@hotmail.com;

<sup>3</sup>Universidade Federal de Campina Grande, lucasiansq@gmail.com;

<sup>4</sup>Universidade Federal de Campina Grande, mayra.joyce@gmail.com;

<sup>5</sup>Universidade Federal da Paraíba, katylisias@gmail.com.

**Resumo:** A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa, crônica, inflamatória e desmielinizante que, assim como outras patologias desse tipo, é incapacitante e cujo tratamento atual é complexo e não alivia completamente todos os sintomas. Vários estudos sugerem que o Sistema Endocanabinóide (SE) influencia, de forma positiva, na fisiopatologia da EM e outras doenças, tais como, doença de Huntington, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Alzheimer e dor neuropática, apontando os fitocannabinóides - Sativez<sup>®</sup>, por exemplo - e endocanabinóides como terapêuticos promissores. Nesse cenário, a identificação e clonagem dos dois principais receptores canabinóides (CB1 e CB2) e a descoberta de seus ligantes endógenos foram de fundamental importância para compreensão dos mecanismos e do papel do SE na modulação de diversas funções do organismo. Dessa forma, o principal objetivo desse trabalho é realizar uma revisão da literatura para proporcionar uma melhor compreensão do envolvimento desse sistema nas doenças neurodegenerativas e dos fitocannabinóides como uma perspectiva terapêutica no tratamento das doenças neurodegenerativas. Foram realizadas buscas e triagem de artigos relacionados ao tema, publicados em fontes primárias e secundárias, tais como, Cochrane Library, Scielo, Pubmed, Lilacs, Uptodate e Bireme para estudo de revisão da literatura. Após análise de 22 artigos, observou-se que os endocanabinóides possuem efeito neuroprotetor em mamíferos por inibir a ativação da micróglia e impedir a migração de células do Sistema Imunológico para o Sistema Nervoso Central. Pesquisas sugerem que os canabinóides atuam induzindo a apoptose de células T e macrófagos e inibindo a proliferação de leucócitos e a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Esses eventos são responsáveis pelo desencadeamento de uma exacerbada resposta autoimune inflamatória no tecido nervoso, responsável pelo desenvolvimento de quadros progressivos irreversíveis vistos nas doenças neurodegenerativas. Ademais, nos últimos anos, abordagens terapêuticas inovadoras para o tratamento da Esclerose Múltipla e ELA, doença degenerativa mais comum do sistema neurônio motor, comprovou efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e neuroprotetores para compostos bioativos de *Cannabis sativa*. Vários achados indicam que ativação do receptor CB1, para a Coreia de Huntington, e de ambos os receptores (CB1 e CB2), para a doença de Alzheimer, pelos canabinóides possui efeitos neuroprotetores terapêuticos. Pode-se, pois, concluir que um conjunto crescente de evidências sugere que canabinóides possuem efeitos benéficos sobre os sintomas dessas doenças neurodegenerativas. Com relação à dor neuropática, admitiu-se que os mecanismos neurobiológicos dos canabinóides devem-se à sua atuação na inibição da síntese de eicosanóides e regulação da ação da COX-2. No entanto, o desenvolvimento de pesquisas para atestar a segurança e real eficácia do uso dos canabinóides, bem como sua legalização são desafios para as próximas décadas.

**Palavras-chave:** Esclerose Múltipla, Cannabis, Canabinóides.

**INTRODUÇÃO:** A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa, crônica, inflamatória e desmielinizante. Tal desmielinização prejudica a capacidade de condução dos sinais nervosos. Trata-se de uma patologia incapacitante, que afeta adultos jovens entre 20 e 40 anos de idade, isto é, na parte mais produtiva de



sua vida. A etiologia da EM ainda é desconhecida. Entretanto, duas hipóteses complementares explicam a fisiopatologia dessa doença, uma viral e outra autoimune (LARRUSSA et al., 2015)

A Cannabis, conhecida popularmente no Brasil como maconha, pertence à família Cannabaceae e apresenta 03 principais subespécies: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e a *Cannabis ruderalis*, podendo diferir na quantidade de canabinóides entre as espécies (BARON, 2015). Essa planta apresenta vários constituintes químicos, dentre eles mais de 200 canabinóides (MEAD et al, 2014) que possuem efeitos analgésicos, antieméticos e tranquilizantes (LARRUSSA et al., 2015). Por conseguinte, é uma droga de abuso amplamente utilizada no mundo, em razão de seus efeitos de sedação e sentimento de bem-estar. Sugere-se, atualmente, que o Sistema Endocanabinóide (SE) possui efeito neuroprotetor e é constituído de substâncias endocanabinóides, enzimas que sintetizam e degradam tais substâncias e receptores canabinóides. Esse sistema desempenha papéis moduladores chave na plasticidade sináptica e nos processos homeostáticos do cérebro e por isso tornou-se um alvo terapêutico promissor para tratar várias doenças do sistema nervoso central e periférico, incluindo epilepsia, défices cognitivos, dor neuropática e doenças neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer, doença de Huntington, Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) (KENDALL; YUDOWSKI, 2017).

Os indivíduos afetados por essas doenças apresentam grande prejuízo na sua qualidade de vida, por se caracterizarem como doenças incapacitantes, cujos tratamentos atuais são complexos e não aliviam todos os sintomas ou não apresentam a eficácia ideal esperada. Nesse sentido, o uso de fitocanabinóides tem se tornado uma importante ferramenta no oferecimento de farmacoterapia alternativa. No entanto, o desenvolvimento de pesquisas para atestar a segurança e real eficácia do uso dos canabinóides, bem como sua legalização tem se configurado como um desafio para as próximas décadas. O objetivo dessa revisão é compilar os mais recentes avanços obtidos no meio científico a respeito do uso dos canabinóides no tratamento de injúrias ao Sistema Nervoso, sobretudo nas doenças neurodegenerativas, apresentando discussões, resultados, avanços e perspectivas para o uso da *Cannabis* como medicamento promissor no tratamento de tais acometimentos.

**METODOLOGIA:** Estudo de revisão da literatura, de caráter exploratório e abordagem qualitativa. Foram realizadas buscas no período de Abril de 2017 por artigos publicados em fontes primárias e secundárias, tais como Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados



Unidos (PubMed), Cochrane Library, Uptodate, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e da Scientific Electronic Library Online (SciELO). Utilizou-se como descritores “Esclerose Múltipla”, “*Cannabis*” e “Canabinóides”. Os critérios de inclusão nesse estudo foram artigos científicos publicados nos últimos 5 anos (2013-2017), com texto completo disponível. Ademais, foram feitas buscas manuais em anais de conferências e periódicos e *Snow-Balling*, analisando-se as referências dos artigos em busca de novos estudos. Dessa forma, foram selecionados 22 artigos entre revisões e ensaios clínicos. Para os ensaios clínicos utilizou-se como critério de inclusão obtenção de pontuação mínima de 3 pontos na Escala de Jadad, de modo a avaliar de forma independente a qualidade metodológica de tais estudos.

**RESULTADOS E DISCUSSÕES:** A Esclerose Múltipla (EM) é caracterizada pelo desenvolvimento de placas (lesões) em diversas regiões cerebrais em virtude de infiltração por células T e ativação de micróglia/macrófagos. Com isso, ocorre liberação de citotoxinas, tais como: proteases, Óxido Nítrico, radicais livres e citocinas inflamatórias. Por conseguinte, desencadeiam-se inflamação e perda dos oligodendrócitos, desmielinização e lesão axonal. A EM pode ser dividida em quatro subtipos, dependendo do seu curso clínico. Depressão, tontura (vertigem), fadiga, sensibilidade ao calor, sinais de Lhermitte (sensação elétrica no sentido crânio-caudal da coluna ao flexionar o pescoço), dormência, formigamento, dor, disfunção da bexiga, deficiência visual, fraqueza, tremor, diminuição da percepção da dor, diminuição da força dos membros, espasticidade, sinal de Babinski, perda do equilíbrio e da coordenação motora, configuram-se como os principais sinais e sintomas referidos (LARRUSSA et al., 2015).

Epidemiologicamente, apresenta-se com maior prevalência entre as mulheres e etnias caucasianas. Nesse sentido, Estados Unidos, Canadá e Europa refletem regiões de alta prevalência da doença - 60 a 200 indivíduos a cada 100.000 habitantes (LARRUSSA et al., 2015), enquanto que no Brasil a incidência gira em torno de 5 a 30 casos a cada 100.000 habitantes (LARRUSSA et al., 2015). Ademais, a Esclerose Múltipla afeta desproporcionalmente indivíduos de diferentes latitudes. Desse modo, altas latitudes apresentam maior predisposição ao desenvolvimento da doença, possivelmente, devido à baixa produção de Vitamina D, relacionada à falta de exposição solar (LARRUSSA et al., 2015).



Apesar de apresentar etiologia desconhecida, o desenvolvimento de EM é explicada por duas hipóteses complementares: viral e autoimune. Quando um vírus infecta um hospedeiro predisposto geneticamente, três mecanismos diferentes podem se desencadear. O microrganismo pode conter antígenos que mimetizam autoantígenos, causando assim uma reação cruzada. Outro mecanismo ocorre quando uma lesão tecidual mediada por vírus libera autoantígenos sequestrados, isto é, não apresentados aos linfócitos imaturos do timo e medula óssea, e, portanto, desconhecidos como antígenos próprios pelos linfócitos maduros. O terceiro mecanismo ocorre por disseminação de epítomos. Conseqüentemente, o sistema imunológico será recrutado contra os próprios tecidos. Na hipótese autoimune, linfócitos T CD4+ reativos à bainha de mielina aumentam a expressão de moléculas de adesão e atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), promovendo reação inflamatória que culminará na desmielinização desta (LARRUSSA et al., 2015).

O tratamento tradicional pós-surto da Esclerose Múltipla é feito com glicocorticoides, que atuam como anti-inflamatórios e imunomoduladores diminuindo o edema causado ao Sistema Nervoso Central (SNC). O Interferon Beta (IFN- $\beta$ ) é um dos fármacos mais utilizados para prevenir surtos de EM. Está presente em três formas: IFN- $\beta$ -1b (Betaferon<sup>®</sup>), IFN- $\beta$ -1a (Avonex<sup>®</sup>) e IFN- $\beta$ -1a (Rebif<sup>®</sup>). Este último atua inibindo a proliferação de Linfócitos T, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias. O Acetato de Glatiramer (AG) integra o tratamento de primeira linha junto com os IFN- $\beta$ . Seu mecanismo de ação consiste na ligação ao complexo de histocompatibilidade, interferência no processo de apresentação de antígenos, impedimento da ativação de células T específicas contra a bainha de mielina, indução da mudança da resposta autoimune de Th 1 para Th 2 e impedimento da migração de Linfócitos T para o SNC.

Estudos demonstram que o uso de canabinóides possui efeito imunomodelador, diminuindo a inflamação e promovendo remielinização axonal (COREY, 2005). A *Cannabis* é constituída por inúmeros fitocannabinóides, tais como o  $\Delta^9$ -Tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC), Canabinol (CBN), Canabidiol (CBD) e o Canabicromeno (CBC). Atualmente, o Sativex<sup>®</sup>, que será comercializado no Brasil com o nome de Mevatyl, spray bucal comercializado nos Estados Unidos e Europa, é uma mistura de  $\Delta^9$ -THC e CBD utilizado para tratar sintomas como a disfunção motora, dor e, provavelmente, espasticidade em pacientes com EM e tem se mostrado como excelente alternativa para pacientes que não toleram os antiespásticos tradicionais (LARRUSSA et al., 2015).



O termo canabinóide, denominado compostos terpenofenólicos, foi atribuído ao grupo de compostos com 21 átomos de carbono presentes na Cannabis sativa, além dos respectivos ácidos carboxílicos, análogos e possíveis produtos de transformação (WELTY; LUEBKE; GIDAL, 2014). Eles interagem com diferentes neurotransmissores e neuromoduladores, entre eles acetilcolina, dopamina, ácido gama-aminobutírico (GABA), histamina, serotonina, glutamato, norepinefrina, prostaglandinas e peptídeos opióides. Alguns efeitos do THC do corpo podem ser explicados com base nessas interações. Taquicardia e baixa salivagem com boca seca são mediados, por exemplo, pelos efeitos do THC sobre a liberação e recaptagem da acetilcolina. Já as propriedades antieméticas dos canabinóides são explicadas através de interações com a serotonina (KATCHAN; DAVID; SHOENFELD, 2016). Efeitos terapêuticos em distúrbios espásticos e motores podem ser atribuídos, em parte, às interações com sistemas transmissores GABAérgicos, glutamatérgicos e dopaminérgicos (KATCHAN; DAVID; SHOENFELD, 2016). Os efeitos neuroprotetores dos canabinóides, observados em diversos estudos, baseiam-se na inibição da produção excessiva de glutamato, inibição do influxo de cálcio nas células e propriedades antioxidantes, que reduzem o dano causado por radicais oxigenados e pelo controle do tônus vascular (KATCHAN; DAVID; SHOENFELD, 2016). Nesse cenário, o uso de canabinóides como tratamento do acidente vascular cerebral é promissor e está sendo investigado.

Dois principais receptores canabinóides representam possíveis alvos terapêuticos. O receptor CB1 é encontrado em todo o corpo com maior expressão no Sistema Nervoso Central (córtex frontal, hipocampo, sistema límbico, amígdala, áreas do sistema motor, gânglios basais e várias regiões do cérebro) e os principais agonistas desse receptor são o CP55940, JWH-015, WIN55212-2, e o ácido araquidônico endógeno, responsável por derivar araquidoniletanolamina (AEA) e 2-araquidonilglicerol (LARRUSSA et al., 2015). Uma vez ativado, ocorre inibição da Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPc) e, conseqüentemente, interrompe-se o influxo de Cálcio no neurônio. Receptores CB1 estão relacionados em várias desordens do SNC, incluindo doença de Huntington, Esclerose Múltipla, doença de Alzheimer. Além disso, os eventos desencadeados pelos receptores CB1 diminuem edema cerebral e inflamação em situações de Traumatismo Crânio-encefálico (TCE) (KENDALL; YUDOWSKI, 2017). Os receptores CB1 e CB2 compartilham a habilidade de modular a liberação de mensageiros químicos.

Na figura 1, pode-se observar que os canabinóides atuam como agonistas dos receptores CB1, promovendo a alteração das concentrações intracelulares de  $Ca^{2+}$  e  $K^+$  e,

consequentemente, inibição da liberação do neurotransmissor no neurônio pré-sináptico. Os canabinóides são destruídos no neurônio pós-sináptico pela enzima FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) e os metabólitos são reciclados. Os receptores CB2, por sua vez, controlam a liberação de citocinas inflamatórias, regulando, dessa forma, o sistema imunológico.

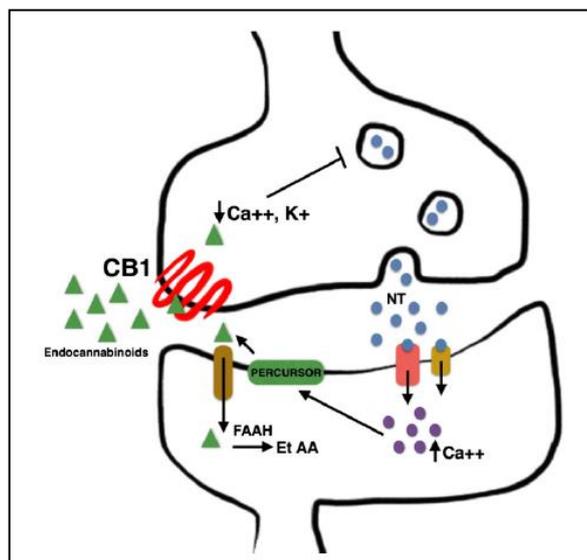


Figura 1: Ação de canabinóides no terminal pré-sináptico. Agonistas canabinóides, como THC, 2-Ag e AEA ligam-se aos receptores CB1, causando alteração na concentração intracelular de  $Ca^{2+}$  e nível de  $K^+$ .

Fonte: MALFITANO, PROTO e BIFULCO (2008)

Já o CB2 ocorre principalmente em Leucócitos, Linfócitos B, Células Natural Killer (NK), Monócitos, Neutrófilos e Linfócitos T CD4 e CD8 e sua expressão está relacionada à resposta inflamatória. Os ligantes desses receptores são a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (2AG) (KENDALL; YUDOWSKI, 2017). Nos neurônios pós-sinápticos ocorre a síntese dos endocanabinóides sob ação das enzimas Fosfolipase D e Diacilglicerol Lipase. Essas enzimas são ativadas pelo influxo de Cálcio e atuam respectivamente na síntese da Anandamida e 2AG. Os endocanabinóides atravessam por difusão as membranas, atingem receptores pré-sinápticos e atuam diminuindo o influxo axonal de cálcio e consequentemente a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. Os receptores CB2 são particularmente relevantes, uma vez que as células microgliais (cujas funções podem ser moduladas pelos CB2) exercem importante papel na doença de Alzheimer e outras doenças associadas aos gânglios da base (KENDALL; YUDOWSKI, 2017).

Desregulação do Sistema Endocanabinóide também é descrito em pacientes com doença de Huntington. Nesses pacientes, a expressão do receptor CB1 encontra-se reduzida, diminuindo o desempenho motor e aumentando a quantidade de agregados no corpo estriado de ratinhos experimentados. Curiosamente, a ativação do receptor CB1 pode ajudar a reduzir



a progressão da doença de Huntington. Nesse sentido, evidências pré-clínicas sugeriram o uso de canabinóides presentes no Sativex<sup>®</sup> para a neuroproteção nesses pacientes (KENDALL; YUDOWSKI, 2017). Os receptores CB1 também são foco de intensa pesquisa como alvos potenciais na doença de Alzheimer. Entretanto, seu papel na fisiopatologia desse transtorno ainda é desconhecido. Em modelos experimentais, vários achados indicam que ativação de ambos os receptores (CB1 e CB2) possui efeitos neuroprotetores terapêuticos. Tais efeitos ocorrem devido redução do peptídeo  $\beta$ -amilóide, principal constituinte das placas amiloides observadas no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer, e redução da fosforilação das proteínas tau enquanto ocorrem intrínsecos mecanismos de reparação do Sistema Nervoso Central (ASO; FERRER, 2014). Contudo, serão necessários mais trabalhos para avaliar a segurança e eficácia dos canabinóides na doença de Alzheimer. Os receptores do SE estão envolvidos também na recuperação de Traumatismo Crânio-encefálico. Em modelos animais, após tal injúria, ocorre aumento de 2-Araquidonoilglicerol. Esse evento pode ser neuroprotetor, protegendo o tecido nervoso da citotoxicidade, inibindo a síntese de citocinas inflamatórias e aumentando a migração e diferenciação de células-tronco. Antagonistas de receptores CB1 e CB2, sabidamente, impedem a neuroproteção em ratos em condições de TCE (Panikashvili et al., 2001; Mechoulam and Shohami, 2007).

Muitos estudos sugerem que o sistema canabinóide parece estar envolvido na patogênese da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) (GIACOPPO; MAZZON, 2016). A medula espinhal de pacientes com esse distúrbio apresentou danos nos neurônios motores marcados por microglia/macrófagos positivos para CB2. Além disso, um estudo recente analisando a microglia ativada da medula espinhal em pacientes com ELA demonstrou um aumento na expressão de receptores CB2 (GIACOPPO; MAZZON, 2016). Todos esses dados mostram como a modificação de processos mediados por esses receptores podem alterar a progressão da doença e o quanto o sistema endocanabinóide está potencialmente envolvido na redução da neuro-inflamação, excitotoxicidade e agressão oxidativa às células. A possibilidade dos canabinóides fornecerem efeitos terapêuticos nesse distúrbio degenerativo tem sido também investigada em nível clínico. No entanto, o pequeno número de pessoas com ELA que utilizam Cannabis e os poucos estudos realizados sobre a Esclerose Lateral Amiotrófica humana dificulta a interpretação dos resultados obtidos. No entanto, acredita-se que a Cannabis e seus canabinóides poderiam ser útil no tratamento sintomático da ELA.

De acordo com um único estudo observacional de pacientes portadores desse tipo de esclerose, apenas os 10% que admitiram consumir Cannabis, revelaram alívio moderado de



vários sintomas, incluindo perda de apetite, depressão e dor (GIACOPPO; MAZZON, 2016). A espasticidade também é um grande problema para pacientes portadores de ELA e relatou-se que a Cannabis pode subjetivamente melhorar. Além disso, um estudo randomizado e duplo-cego que investigou a segurança e tolerabilidade de  $\Delta^9$ -THC em portadores de ELA revelou que a administração oral de  $\Delta^9$ -THC foi bem tolerada (GIACOPPO; MAZZON, 2016). Outros estudos confirmaram o mesmo resultado, demonstrando que Cannabis é extremamente segura, com realistamente nenhuma possibilidade de overdose (GIACOPPO; MAZZON, 2016). À luz das conclusões acima, existe uma justificativa válida para propor a utilização de compostos canabinóides para pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. Os canabinóides são realmente capazes de retardar a progressão e prolongar a sobrevida. Contudo, a maioria dos estudos que investigaram o potencial neuroprotetor destes compostos nesse tipo de esclerose foi realizada em modelos animais. Além disso, os poucos ensaios clínicos que investigaram o uso de medicamentos canabinóides focaram-se apenas no alívio dos sintomas, não no controle da doença.

Os canabinóides parecem possuir a capacidade de inibir Linfócitos T a partir de receptores CB2 expressos na superfície dessas células, encontradas na corrente sanguínea. Já os endocanabinóides, como o 2-AG suspendem a ativação da micróglia e inibem a função dos linfócitos T de induzir a apoptose (LARRUSA et al., 2015). A análise do sangue de pacientes com EM demonstrou aumento de anandamida e níveis inalterados de 2AG. Pesquisas foram realizadas para avaliar a função neuroprotetora dos canabinóides, principalmente em oligodendrócitos (responsáveis pela produção e manutenção da bainha de mielina) e demonstrou-se que o receptor CB1 parece não exercer efeito protetor e que pelo menos grande parte desse efeito deva-se aos receptores CB2 (LARRUSA et al., 2015). Em outro estudo, foi avaliado a função neuroprotetora do CBD e os prováveis mecanismos por trás desses efeitos. Avaliou-se se o CBD poderia influenciar na liberação de Moléculas de Adesão de Célula Vascular (VCAM-1) importante para que essas células infiltrem o SNC e demonstrou-se que o CBD bloqueou a expressão dessa molécula de adesão e diminuiu os níveis de IL-1 $\beta$ , sugerindo, assim, que o mecanismo de ação do CBD esteja diretamente relacionado à transmigração de células do sistema imunológico do sangue periférico para o SNC. Concluiu-se ainda que os receptores de adenosina, podem ser responsáveis, pelo menos em parte pelos efeitos neuroprotetores do CBD (LARRUSA et al., 2015).

Estudos com camundongos utilizaram um agonista não seletivo de receptores canabinóides, o WIN55-212-2. O tratamento com esse



agonista diminuiu a incapacidade neurológica dos camundongos e também houve melhora da coordenação motora desses animais, além de evitar a perda de peso. Esse agonista atenuou a expressão de COX-2 e TNF- $\alpha$  na medula espinhal. Por fim, outro ensaio, ao utilizar o IFN- $\beta$ , imunomodulador, como forma de tratamento, demonstrou que os níveis de endocanabinóides voltaram ao normal, exceto pelos níveis de 2-AG nas células NK (LARRUSA et al., 2015).

Além do uso de derivados canábicos como fitoterápicos promissores no tratamento dessas doenças neurodegenerativas, seu uso também apresentou resultados satisfatórios para tratar anorexia e náuseas em doentes com HIV ou que recebem tratamento contra o cancro (KLUMPERS et al., 2011). Contudo, a farmacocinética das várias vias de administração é variável e a posologia é de difícil regulação, sobretudo em formulações de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). Com isso, um estudo pioneiro randomizado e duplo-cego em humanos foi realizado para investigar a via de administração ideal, bem como atestar os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do Namisol<sup>®</sup>, uma formulação inovadora de THC projetada para melhorar a absorção de THC. Concluiu-se com esse estudo que a administração oral de Namisol<sup>®</sup> mostrou características farmacocinéticas e farmacodinâmicas positivas. A variabilidade e t(máx) das concentrações plasmáticas de THC foram menores do que as relatadas para estudos com dronabinol oral e nabilona. Além disso, rápido início de efeitos farmacodinâmicos foram observados em voluntários saudáveis, o que implica um rápido início de efeitos terapêuticos em pacientes (KLUMPERS et al., 2011).

No que diz respeito à dor crônica, comum e debilitante para pacientes de diversas patologias, poucos fármacos atualmente disponíveis apresentam eficácia terapêutica. Nesse cenário, os canabinóides representam uma nova ferramenta farmacológica como parte dos programas de tratamento. Com o crescente conhecimento a respeito do Sistema Endocanabinóide e seus efeitos analgésicos, há uma crescente atenção no seu potencial papel no manejo da dor. A dor crônica está associada à má qualidade de vida estando relacionada com altos índices de suicídios (LYNCH; CAMPBELL, 2011). Nesse contexto, admite-se a necessidade de desenvolvimento de opções terapêuticas alternativas para pacientes que enfrentam dor crônica. Uma revisão sistemática comparou o resultado de 18 ensaios clínicos randomizados controlados de alta qualidade e demonstrou segurança e modesto efeito analgésico dos canabinóides, admitindo-se considerá-los como opção terapêutica no manejo da dor neuropática crônica, com evidências para outros tipos de dores como fibromialgia e artrite reumatoide e HIV (BRUCKI et al., 2015). Estudo de revisão da literatura demonstrou o imenso potencial dos canabinóides como substâncias



terapêuticas para além dos seus usos analgésicos e antieméticos. Observou-se, pois, que outra possível aplicação das substâncias canabinóides e seus derivados sintéticos seria na área oncológica, sendo particularmente intensa a atividade científica de investigação realizada nos últimos 15 anos (GARCÍA; BANDERAS; HOLGADO, 2015). As substâncias canabinóides inibem especificamente a liberação de glutamato no hipocampo, reduzindo a resposta dolorosa mediada por NMDA (N-metil-D-Aspartato), aminoácido excitatório agonista do neurotransmissor, também aminoácido, glutamato e, com isso, poderiam ser úteis no tratamento de distúrbios dolorosos mediados por NMDA, como enxaqueca, fibromialgia e em outras doenças nas quais mecanismos glutamatérgicos parecem estar envolvidos (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

A dor neuropática é uma doença do sistema nervoso central ou periférico, e ocorre quando os nervos periféricos, a medula espinhal ou o cérebro são danificados por variados processos patológicos ou quando ocorre alteração nas funções do sistema sensorial (KENDALL; YUDOWSKI, 2017). Como já discutido anteriormente, o mecanismo neurobiológico dos canabinóides ainda não está totalmente elucidado, no entanto, admite-se que deve-se ao papel dos receptores CB1. Outros estudos atentam para o fato de que eles atuam inibindo a síntese de eicosanóides e regulando a ação da Ciclooxigenase COX2 (KATCHAN; DAVID; SHOENFELD, 2016). Vários ensaios randomizados duplo-cego mostraram que a modulação do sistema canabinóide pode ajudar os pacientes com dor neuropática, não apenas aliviando a dor, mas também melhorando a qualidade do sono (BERMAN et al., 2004; BLAKE et al., 2006; ROG et al., 2005; WARE et al., 2010). Em longo prazo, é unânime entre os estudos que a segurança e eficiência ainda precisam ser mais discutidos e investigados no meio científico.

**CONCLUSÃO:** A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença debilitante e que afeta milhões de pessoas no mundo na idade mais produtiva de suas vidas, causando inúmeros impactos. O tratamento atualmente disponível para essa doença é de elevado custo, complexo e muitas vezes não apresenta melhora na qualidade de vida desses indivíduos. Níveis de endocanabinóides no sangue de pacientes com EM estão alterados, assim como todo o maquinário enzimático do Sistema Endocanabinóide (SE), podendo ser uma resposta anti-inflamatória neuroprotetora. Por conseguinte, o uso de fitocanabinóides traz benefícios aos pacientes, como ocorre no uso do Sativex<sup>®</sup>, que foi autorizado pela Anvisa a ser comercializado no Brasil em 2017 com o nome de Mevatyl. Considerando-se que os



tratamentos atuais da EM não são eficazes, possuindo efeitos secundários pouco tolerados pelos pacientes, o desenvolvimento de novas drogas endocanabinóides são potenciais estratégias alternativas. Além disso, ensaios clínicos randomizados demonstraram que canabinóides são opções eficazes e seguras para tratamento de dor crônica, sobretudo neuropática, epilepsia, défices cognitivos, dor neuropática e doenças neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer, doença de Huntington, Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). No entanto, apesar do otimismo e dos resultados favoráveis, estudos adicionais em humanos são necessários. A forma como os canabinóides devem ser administrados, regime posológico e que tipo de canabinóides são mais eficazes, isto é, com menos efeitos colaterais, ainda permanecem como perguntas a serem respondidas.

### **REFERÊNCIAS:**

CASTILLO, Diana Patricia Correa; BENAVIDES, Carlos Moreno. Revisión sistemática de la literatura: tratamiento del dolor central en esclerosis múltiple. *Acta Neural Colomb*, [S.l.], v. 25, n. 1, p. 4-15, fev. 2009.

KENDALL, Debra A.; YUDOWSKI, Guillermo A. Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Toronto, v. 10, p. 1-10, jan. 2017.

GIACOPPO, Sabrina; MAZZON, Emanuela . Can cannabinoids be a potential therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis?. *Neural Regeneration Research*, Messina, Italy, v. 11, n. 12, p. 1896-1898, dez. 2016. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5270417/>>. Acesso em: 28 abr. 2017.

LYNCH, Mary E. ; CAMPBELL, Flona. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain:: a systematic review of randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, [S.l.], p. 735-744, mar. 2011.

MALFITANO, Anna Maria; PROTO, Maria Chiara; BIFULCO, Maurizio. Cannabinoids in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, [S.l.], p. 847-854, jan. 2008.

KATCHAN, Valeria ; DAVID, Paula ; SHOENFELD, Yehuda . Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Elsevier*, [S.l.], p. 513-528, fev. 2016.

LARRUSSA, Giovanni Tognela et al. A influência do sistema endocanabinoide na fisiopatologia da esclerose múltipla. *J Health Sci Inst.*, São Paulo, p. 274-279, jan. 2015.

WELTY, Timothy E.; LUEBKE, Adrienn; GIDAL, Barry E. Cannabidiol: Promise and Pitfalls. *Epilepsy Currents Review*, Vol. 14, No. 5 (September/October) pp. 250–252, 2014.

BRUCKI, Sonia M. D. et al. Canabinoides e seu uso em neurologia. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* São Paulo, v. 73, n. 4, p. 371-374, abr.2015.



GARCÍA, Carlos Suero; BANDERAS, Lucia Martín; HOLGADO, Ma Ángeles. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharm, Granada*, v. 56, n. 2, p. 77-87, mar. 2015.

Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: What a long strange trip it's been. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 55:885-916, 2015.

LESSA, Marcos Adriano ; CAVALCANTI, Ismar Lima ; FIGUEIREDO, Nubia Verçosa. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. *Rev. dor, São Paulo*, v. 17, n. 1, p. 47-51, mar. 2016.

MEAD, ElSohly et al. Constituents of cannabis sativa. In: Pertwee, ed *Handbook of cannabis*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2014:3-22, 2014.

KLUMPERS, Linda E. et al. Novel  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol formulation Namisol<sup>®</sup> has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *British Journal of Clinical Pharmacology, Amsterdam*, v. 74, n. 1, p. 42-53, dez. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394127/>>. Acesso em: 01 maio 2017.

COREY, S. Recent developments in the therapeutic potential of cannabinoids. *Puerto Rico Health Sciences Journal, Porto Rico*, v. 24, n. 1, p. 19-26, mar. 2005.

WARE, M. A. et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*; 182: 1515–21, 2010

ROG, D. J. et al. Randomized controlled trial of cannabis based medicine in central pain due to multiple sclerosis. *Neurology*; 65: 812–19, 2005

BLAKE, D. R. et al.; Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*; 45: 50–2, 2006.

BERMAN, J. S.; SYMONDS, C.; BIRCH, R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain*; 112: 299–306, 2004.

MECHOULAM, R.; SHOHAMI, E. Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Mol. Neurobiol.* 36, 68–74, 2007.

PANIKASHVILI, D. et al. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 413, 527–531, 2001.

ASO, E.; FERRER, I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front. Pharmacol.* 5:37, 2014.