

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Canabidiol: avaliação do uso de medicamentos a base de *Cannabis sativa L.*
como terapia adjuvante no tratamento de pacientes diagnosticados com
Esclerose Lateral Amiotrófica**

Andressa Alves dos Santos Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Dr(a) Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo

2023

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	2
RESUMO.....	3
INTRODUÇÃO.....	4
Definição	4
Epidemiologia	6
Diagnóstico	7
Tratamentos	8
Tratamentos medicamentosos.....	9
JUSTIFICATIVA	15
OBJETIVOS.....	16
MATERIAIS E MÉTODOS	16
Formação da Pergunta Norteadora	16
Estratégia de Busca	17
Critérios de Elegibilidade	18
Identificação e Seleção dos Estudos	18
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
Cannabis e seus ativos.....	20
Cannabis no tratamento de ELA e seus sintomas	22
Farmacocinética da cannabis	27
Legislação e pesquisas científicas	28
CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
NMS	Neurônios motores superiores
NMI	Neurônios motores inferiores
EURALS	<i>European ALS Epidemiology Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
CBD	Canabidiol
THC	Δ 9-tetraidrocanabinol
CBD1	Receptor Canabinoide 1
CBD2	Receptor Canabinoide 2
CSA	Comunicação Suplementar e Alternativa
DNM	Doença do Neurônio Motor
PBE	Prática Baseada em Evidência
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Deterioração dos neurônios motores na ELA	5
Figura 2 -	Panorama Epidemiológico ELA (estudos Edavarone)	7
Figura 3 -	Vias de sinalização e efeitos de canabinoides.....	14
Figura 4 -	Qualidade das evidências cannabis medicinal.....	15
Figura 5 -	Fluxograma da identificação e inclusão dos artigos.....	19
Quadro 1 -	Achados clínicos relacionados à perda de NMS e NMI.....	6
Quadro 2 -	Intervenções não medicamentosas para manejo da ELA.....	8
Quadro 3 -	Escala de estadiamento do <i>King's College</i>	12
Quadro 4 -	Medicamentos e outras medidas terapêuticas, conforme as situações apresentadas pelos pacientes.....	12
Quadro 5 -	Receptores canabinoides e seus efeitos na ativação.....	21
Quadro 6 -	Artigos selecionados que avaliam/testam os canabinoides com sintomas/patologias relacionadas a ELA.....	23
Quadro 7 -	Sintomas presentes na ELA mais frequentemente citados nas evidências que demonstram a eficácia dos endocanabinoides	25

RESUMO

Silva, A. A. S. **Canabidiol: avaliação do uso de óleo de CBD como terapia adjuvante no tratamento de pacientes diagnosticados com Esclerose Lateral Amiotrófica**. 2023. no. f38. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: “medical cannabis”; “cannabis ALS”; “ELA e cannabis”

RESUMO

A esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurodegenerativa com alta mortalidade. Seu diagnóstico é difícil e sua sintomatologia pode levar ao diagnóstico incorreto. Seus sintomas incluem: fraqueza muscular devido a degeneração dos neurônios motores e pode levar a parada respiratória. Por seu difícil manejo e alta mortalidade é considerada uma doença rara. Em um dos maiores levantamentos mundiais realizado na Europa chegou-se a um índice de prevalência de 7–9/100.000 pessoas, com uma expectativa de vida média de 30 meses a partir dos primeiros sintomas. Sabe-se que existe uma relação com a idade, em média os sintomas começam entre 50-64 anos e é mais prevalente na população masculina.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da ELA a intervenção que mais prolonga a sobrevivência dos pacientes é a assistência respiratória já que é o sintoma que mais causa morte dos pacientes. Uma série de terapias medicamentosas são elencadas para manejo da sintomatologia e suas consequências (perda da fala, dificuldade de deglutição, dor entre outros). Em paralelo, os avanços no conhecimento das ações terapêuticas da cannabis e de todo o sistema endocanabinoide pode representar uma nova esperança aos pacientes acometidos por ELA. Isso porque os receptores CB1 e CB2 se demonstraram capazes de mediar importantes respostas relacionadas aos sintomas neurodegenerativos.

O objetivo desse trabalho é investigar se os medicamentos à base de *Cannabis sativa* L. apresentam potencial para serem empregados como terapia adjuvante e/ou paliativa em pacientes diagnosticados com ELA.

Para cumprir o objetivo descrito foi realizada uma revisão integrativa. Por meio da definição de uma pergunta norteadora foram eleitos filtros aplicados nas bases de

dados: Pubmed, Cochrane e Scielo. Após as etapas de retiradas de duplicatas, identificação e seleção foram escolhidos 77 artigos para serem lidos em sua integralidade.

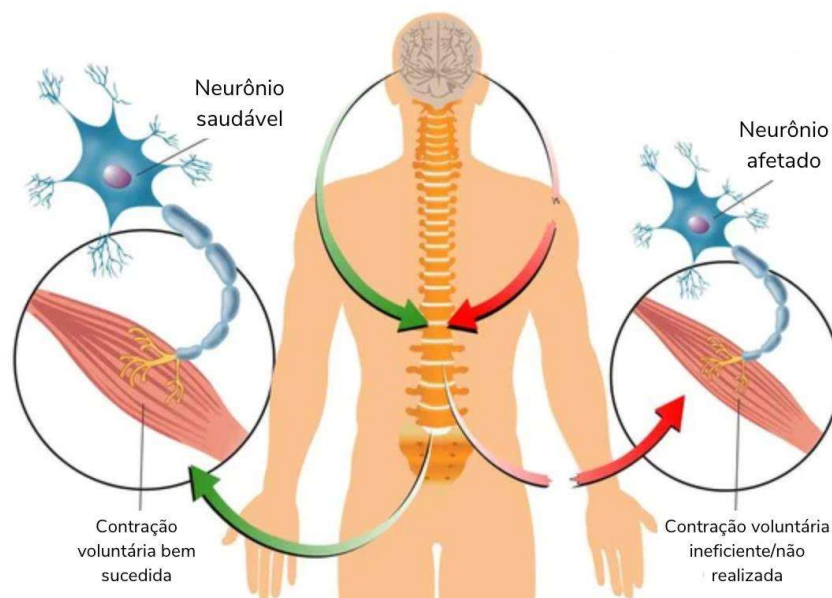
Foram encontradas diversas evidências que relacionam o uso de canabinoides aos principais sintomas da ELA. Porém nenhum ensaio clínico foi encontrado. Um ensaio em modelo animal aponta alto potencial dos canabinoides na proteção contra os efeitos da ELA além de redução na progressão da doença e aumento significativo na sobrevida. Porém os modelos animais e evidências no alívio dos sintomas não se traduziram em tratamentos para os pacientes. O acesso aos medicamentos a base de cannabis vem aumentando no mundo e no Brasil, apesar do ritmo mais lento nesse segundo. Portanto, para validar a hipótese de eficácia dos canabinoides no tratamento, cuidado paliativo e manejo do ELA é urgente a realização de investigações mais rigorosas e ensaios clínicos.

INTRODUÇÃO

Definição

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, enquadrada como uma doença do neurônio motor (DNM) que afeta o sistema nervoso de forma progressiva e resulta em atrofia e paralisia muscular, como ilustra a figura 1. A causa dessa doença ainda é desconhecida, sabe-se que uma junção de fatores genéticos está ligada à sua manifestação. Estudos genéticos mostraram que C9orf72, SOD1, TARDBP e FUS são os genes mutados mais comuns na esclerose lateral amiotrófica. A maioria dos estudos que visam elucidar terapias e possíveis tratamentos giram em torno desses marcadores. Além disso, atividade excessiva de glutamato, disfunção mitocondrial, agregação de proteínas, estresse oxidativo, inflamação e apoptose, estão envolvidos na patogênese da ELA, levando à morte de neurônios motores no cérebro e na medula espinhal (GIACOPPO; MAZZON, 2016).

Figura 1. - Deterioração dos neurônios motores na ELA. Fonte: (IŞIK; FIDAN; ÖZKAN, 2017)



A ELA possui diversas características nas formas de apresentação, curso e progressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; SOUZA et al., [s.d.]). A primeira descrição do ELA foi feita por Jean-Martin Charcot na Salpêtrière de Paris, em 1874. Em uma série de palestras, Charcot e Joffroy notaram alguns padrões clínicos em 20 casos e 5 autópsias que utilizaram para seus estudos. Os padrões encontrados foram: fraqueza muscular atrofica (amiotrofia), espasticidade, endurecimento das colunas laterais da medula espinhal (esclerose lateral) e lesões do corno anterior. Charcot então nomeou o distúrbio progressivo de “*de la sclérose laterale amiotrófica*” (esclerose lateral amiotrófica ou ELA) (SOUZA et al., [s.d.]) Atualmente a ELA é majoritariamente caracterizada pela degeneração dos neurônios motores superiores (NMS) e dos neurônios motores inferiores (NMI). Por conta das regiões afetadas os primeiros sintomas apresentados são de natureza motora e cognitiva, podendo variar em cada paciente. Os NMS regulam a ativação dos NMI por meio de neurotransmissores. A resposta dos NMIs vem pela contração dos músculos voluntários do corpo de acordo com a região de origem do neurônio: a ativação dos NMI localizados no tronco cerebral afeta os músculos da língua, garganta, face e boca. Já os NMI localizados no tronco encefálico ativam músculos do tronco, pescoço e diafragma. Por isso, o quadro clínico

da ELA pode se configurar por: fraqueza muscular, dificuldade na fala, dificuldade de engolir, câimbras, entre outros sintomas como mostra o quadro 1. (HARDIMAN et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Quadro 1 - Achados clínicos relacionados à perda de NMS e NMI. Fonte:(MINISTÉRIO DA SAÚDE,2020)

	Neurônio motor superior (NMS)	Neurônio motor inferior (NMI)
Bulbar	Incontinência emocional (choro e riso incontroláveis) Disartria espástica Disfagia (especialmente fase oral) Hiperreflexia (masseter, orbicular da boca, refluxo nauseoso exacerbado)	Disartria flácida Disfagia Atrofia e fasciculações da língua
Espinal	Hiperreflexia tendinosa Espasticidade Sinal de Babinsky Redução da agilidade	Fraqueza Atrofia muscular Fasciculações Câimbras

Epidemiologia

A maioria dos dados epidemiológicos sobre ELA possuem origem europeia. O primeiro estudo que utiliza de 6 diferentes bases de dados que reúnem registros populacionais prospectivos de ELA de diferentes países europeus, foi publicado em 2010. Ele foi um importante ponto de partida para o avanço das pesquisas em torno da patologia. Esses registros populacionais foram combinados para formar o *European ALS Epidemiology Consortium* (EURALS). O EURALS chegou na taxa de incidência anual de ELA de 2,16 por 100.000 habitantes, essa taxa foi semelhante em todos os registros utilizados. A prevalência encontrada foi de 7–9/100.000 pessoas, com uma expectativa de vida média de 30 meses a partir dos primeiros sintomas (HARDIMAN et al., 2017a). A incidência do ELA nesse estudo foi maior entre os homens: 3,0 por 100.000 pessoas/ano, entre as mulheres 2,4 por 100.000 pessoas/ano (LOGROSCINO et al., 2010).

A presença de histórico familiar de ELA está presente de 5 a 10% dos indivíduos afetados, geralmente com padrão de herança autossômica dominante (MEAD et al., 2023). Referente a epidemiologia mundial, sabe-se que existe uma enorme variabilidade de incidência e prevalência. Essa grande diversidade nos achados científicos se deve aos diferentes métodos e desenhos de estudo, mas também se deve a diversidade demográfica. O padrão encontrado em todo o mundo é o aumento da

incidência com a idade, geralmente, as prevalências são maiores entre os indivíduos com 55 – 75 anos.

Nota-se que o conhecimento dessa doença é escasso, por isso sua incidência em diferentes localidades e fatores de risco ambientais ainda são objetos de estudo, e não há consenso sobre eles (CHIÒ et al., 2013).

No Brasil, os dados epidemiológicos são escassos, em grande parte pela alta mortalidade da doença somado aos desafios encontrados na trilha dos diagnósticos. A primeira descrição da ELA no Brasil, foi feita por Cypriano de Sousa Freitas em 1909, mas segundo LOGROSCINO (2010); PICCININI, (2019) até os dias de hoje não existem estudos epidemiológicos para ELA com origem na América do Sul, Ásia e África, o que pode ser preocupante já que essas regiões vêm passando pelo processo de envelhecimento populacional. Um dos principais estudos de abrangência nacional, encontrou 443 casos dessa doença no Brasil (SILVA LEANDRO et al., 2018). Dados de um estudo conduzido em São Paulo chegou as taxas de incidência e prevalência de 0,4 casos/100.000 pessoas/ano e 0,9–1,5 casos/100.000 pessoas, respectivamente. Deve-se pontuar que tais estudos possuem limitado número de participantes já que existem poucos de centros dedicados a doenças neurodegenerativas. (DE GODOY ROUSSEFF PRADO et al., 2016). Na figura 2 é possível notar um resumo dos principais achados epidemiológicos durante alguns estudos do Edavarone.

Figura 2 – Panorama Epidemiológico ELA imagem adaptada. Fonte:(ASCHENBRENNER, 2023)



Diagnóstico

O diagnóstico de ELA avançado é mais evidente devido a série de sintomas generalizados apresentados, o desafio se encontra no diagnóstico precoce. Ele se

baseia em alguns fatores clínicos: presença de sinais de acometimento do NMI e NMS concomitantes em diferentes regiões e a exclusão de distúrbios mímicos. Ou seja, os mínimos sinais de acometimento nos NMS podem levar ao diagnóstico de uma série de outras doenças. Existem também classificações para os diagnósticos, como o critério El Escorial, já que o tempo médio do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica pode levar de 10 a 13 meses. Exames clínicos e de imagem devem ser utilizados para o diagnóstico. Existem também alguns casos especiais, como pacientes que possuem parentes em primeiro grau diagnosticados com ELA. Nesse caso exames genéticos (focados nas alterações genéticas mais prevalentes no Brasil) e aconselhamento genético também é indicado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Tratamentos

A alta mortalidade da ELA se mostra pela parada respiratória que acomete a maioria dos pacientes no decorrer da doença pela fraqueza da muscular. Por conta disso o suporte ventilatório não invasivo é a estratégia de manejo que mais aumenta a expectativa de vida do paciente com ELA mesmo quando comparada as condutas terapêuticas medicamentosas. Nesse sentido, uma série de intervenções não medicamentosas são indicadas para o manejo da ELA. Essas intervenções podem ter impacto positivo com resultados superiores à terapia medicamentosa com Riluzol por exemplo, o qual será melhor descrito adiante (PIEPERS et al., 2006). Abaixo o quadro X resume uma série de intervenções que são indicadas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica:

Quadro 2 – Intervenções não medicamentosas para manejo da ELA.

Sintomas	Intervenção	Melhora	Observações	Referência
Insuficiência Respiratória	Exercícios respiratórios	Aumento da resistência respiratória, melhora no tônus muscular	Recomendado no estado inicial da doença	16
Insuficiência Respiratória, baixa eficácia da tosse e limpeza das vias aéreas, baixa eficácia da tosse e limpeza das vias aéreas	Suporte ventilatório, ventilação mecânica não invasiva	Resolução dos sinais e sintomas de hipoventilação noturna (má qualidade do sono, cefaleia matinal, hiperssonolência diurna, fadiga, ortopneia), melhora das trocas gasosas, aumento do fluxo de ar, melhora ou manutenção da complacência pulmonar, redução dos quadros de infecções respiratórias, aumento da sobrevida e a melhora da qualidade de vida	Sinais e sintomas de hipoventilação alveolar são soberanos para a indicação da ventilação	48
Aumento da ocorrência de pneumonias e infecções respiratórias	Hiperinsuflação manual, empilhamento de ar	Efetividade da tosse, aumento na intensidade da voz, aumento da complacência pulmonar	-	54

Sialorreia excessiva, disfagia grave com broncoaspiração e consequentes infecções pulmonares de repetição	Traqueostomia com <i>cuff</i> de alto volume e baixa pressão, supra <i>cuff</i> e endocânula	Segurança do paciente no domicílio	-	3
Aumento das secreções brônquicas	Inalação com soro fisiológico a 0,9% de 2 a 3 vezes ao dia para fluidificação das secreções em seguida a remoção	Controle das secreções brônquicas	-	54
Empobrecimento nutricional, risco de asfíxia	Suporte nutricional: acompanhamento de profissional desde o início dos sintomas, ao decorrer da doença a gastrostomia endoscópica percutânea pode ser necessária	Nutrição adequada, manutenção do peso corporal, possibilita administração de líquidos e medicamentos. Nutrição via oral pode ser possível no início, ELA progride e GEP deve ser considerada de acordo com a evolução da segurança e eficácia da deglutição	-	3
Contraturas, deformidades, dores articulares e encurtamentos musculares, pressão por longos tempos em decúbitos, compressões nervosas e quedas	Fisioterapia, suporte de mobilidade e acessibilidade	Máxima a força muscular, a mobilidade, a funcionalidade e a autonomia para as atividades de vida diária do paciente. O uso de órteses pode apoiar, auxiliar e proteger o sistema locomotor. Ao decorrer da doença a cadeira de rodas pode ser necessária	Complicações secundárias a imobilidade (constipação intestinal, edema, atelectasias, dores localizadas ou generalizadas), também, são passíveis de serem amenizadas	3
Dificuldade na fala (disfagia, hipersialorreia, disфония, disartria e laringoespasmó)	Suporte de comunicação, indicação de um recurso de Comunicação Suplementar e Alternativa	A medida em que a produção fonoarticulatória se torna mais deficitária, os interlocutores passam a ter mais dificuldade em compreender a mensagem e a tendência do paciente é a de se isolar, por falta de comunicação. A terapia com fonoaudiólogo disponibiliza ao paciente técnicas que melhorem a sua produção fonoarticulatória, garantindo a ele que se mantenha comunicativo em seu meio, apesar da dificuldade ou mesmo da ausência de fala	A perda da comunicação efetiva é considerada um dos piores aspectos da doença e pode levar o paciente a apresentar dificuldades no âmbito psicológico, com repercussão no campo emocional, laboral, social e familiar com consequente piora da sua qualidade de vida e redução da sua sobrevida	7

Com a progressão da doença e a diminuição da função motora, os cuidados básicos se tornam mais complicados. O paciente frequentemente perde a capacidade de executar suas funções no trabalho e exigirão mais ajuda para suas atividades dentro de casa. Nesse contexto o atendimento domiciliar se mostra a opção mais econômica e eficaz para o manejo da doença. Permanecer em casa melhora a qualidade de vida, oferece autonomia e conforto psicológico contribuindo para a sobrevida do paciente.

Além da necessidade uma equipe multidisciplinar para utilização de terapias adjuvantes que são essenciais para qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com ela, uma vasta gama de tratamentos medicamentosos passa a ser necessária com o desenvolver a doença. No Brasil, a descrição detalhada de todos esses tratamentos está organizada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Lateral Amiotrófica, desenvolvido pelo Ministério da Saúde (Brasil).

Tratamentos medicamentosos

No Brasil, o único medicamento com eficácia comprovada e registro na ANVISA até o momento, é o riluzol. O primeiro estudo clínico do riluzol foi publicado em 1994 e seus resultados mostraram uma sobrevida maior no grupo tratado com o medicamento *versus* o grupo placebo: após 573 dias, 58% dos pacientes do grupo placebo estavam

vivos, em contraste com 74% do grupo que recebeu o tratamento. Importante destacar que o grupo que apresentou maior grau de beneficiamento com a terapia apresentava doença em estado inicial, em nível bulbar e teve aumento de sobrevida em 2-3 meses. Posteriormente, novos estudos reforçaram a conclusão inicial. Com o uso de riluzol espera-se leve melhoras nas funções motoras e sintomas bulbares e, portanto, melhora na sobrevida. Entende-se que o fármaco possui efeito neuro protetor, porém seu mecanismo de ação precisa ser mais bem elucidado. Sabe-se que os efeitos encontrados sob doses clínicas de riluzol são:

1. Inibição da corrente Na^+ persistente (ou seja, inibição do disparo repetitivo)
2. Potencialização da corrente K^+ dependente de cálcio, inibição da liberação de neurotransmissores e inibição da corrente rápida de Na^+
3. Atividade neuronal no núcleo subtalâmico, envolvida na projeção para o segmento interno do globo pálido via glutamato, é fortalecida.

Essa série de efeitos faz com que o antagonista do glutamato riluzol seja para a neuro degeneração (LIU; WANG, 2018; OERTEL; SCHULZ, 2016). O tratamento com riluzol valores custa de R\$856,00 até R\$2.142,21 (considerando ICMS 18%), além disso, uma das contraindicações no uso dele é a ocorrência de ventilação assistida e sua forma farmacêutica é comprimido a ser administrado via oral, o que pode ser um desafio para correta administração. Todos esses pontos podem ser desafios para os pacientes que enfrentam a doença. Apesar do alto custo, no Brasil pacientes que possuem laudo de diagnóstico podem recebê-lo gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), bem como assistências que compõem os cuidados paliativos necessários ao decorrer da progressão da doença.

Nos Estados Unidos, a agência *Food and Drug Administration* (FDA) registrou avanços no número de tratamentos disponíveis aos pacientes com ELA. Além do riluzol em comprimido, o Tiglutik®, que é riluzol em forma líquida foi aprovado em 2018, foram aprovados (em 2017) o Radicava® (edaravone) e o medicamento Relyvrio® porém em caráter experimental. Relyvrio® também está sob análise da EMA para aprovação, a previsão é que seja publicada em 2023.

O edaravone é um antioxidante, inicialmente pensado para atuar em infartos, e possui os seguintes alvos moleculares: radicais livres, peróxidos lipídicos e radicais

hidroxila. Por isso, o medicamento parece mitigar a lesão oxidativa nos neurônios do SNC, principalmente os neurônios motores em risco de degeneração na ELA. Como os dados não são abrangentes, o mecanismo oficialmente divulgado pela indústria farmacêutica é que seu mecanismo é desconhecido. Com esse conjunto de achados acredita-se que o edaravone possa diminuir a progressão da doença no que diz respeito às funções motoras (ROTHSTEIN, 2017). Importante destacar que os efeitos inibitórios de degeneração muscular foram apresentados somente por pacientes no estágio inicial da doença, por isso o uso de edaravone deve ser iniciado logo após o diagnóstico (YOSHIDO, HIIDE, 2018).

Já o Relyvrio® é uma combinação de dose fixa do ácido biliar taurursodiol e fenilbutirato de sódio, um inibidor da pan-histona deacetilase (HDAC). Sua forma farmacêutica é um pó para suspensão e pode ser administrado oralmente ou via tubo alimentador. O mecanismo de ação desse medicamento também não é muito bem elucidado, espera-se que ele previna a morte de células nervosas atuando nas mitocôndrias e no retículo endoplasmático simultaneamente: enquanto o taurursodiol melhora a produção de energia mitocondrial, o fenilbutirato de sódio melhora o estresse do retículo endoplasmático através da regulação positiva de proteínas chaperonas evitando aglomerados que podem levar a morte celular. Importante observar que os efeitos colaterais mais observados nos ensaios clínicos foram: diarreia, dor abdominal, náusea e infecção do trato respiratório superior. Efeitos importantes para pacientes com ELA (“NEW DRUG APPROVED FOR ALS”, [s.d.]).

Os três fármacos descritos constituem todo o horizonte de tratamento para a ELA. A eficácia do tratamento com esses fármacos depende de diagnóstico precoce e preciso, estágio da doença em situação inicial e do acesso a tais tratamentos e a depender do quadro do paciente, os efeitos colaterais devem ser considerados.

Pelas limitações nas opções de tratamentos que cessem curso da doença uma série de intervenções na sintomatologia devem ser tomadas. Quase todo o esforço do cuidado terapêutico no manejo do ELA deve focar na melhora da qualidade de vida, autonomia e proteção do tempo de sobrevivência do paciente. As diretrizes nacionais se utilizam da Escala de Estadiamento do *King's College* para fasear a doença e auxiliar

nas tomadas de decisão de acordo com a progressão da doença (ROCHE et al., 2012) conforme mostra o quadro 3.

Quadro 3 - Escala de estadiamento do *King's College*. Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

Estágio	Definição
Estágio 1	Uma região funcionalmente acometida (sintoma inicial).
Estágio 2	Duas regiões funcionalmente acometidas.
Estágio 3	Três regiões funcionalmente acometidas.
Estágio 4	Qualquer dos estágios acima mais: necessidade de gastrostomia (4A); ventilação não invasiva (4B).
Estágio 5	Morte.

No quadro 4 encontram-se todas as outras medidas terapêuticas medicamentosas que podem ser utilizadas de acordo com o estágio e necessidade do paciente para manejo dos sintomas e possíveis complicações no quadro clínico.

Quadro 4: Medicamentos e outras medidas terapêuticas, conforme as situações apresentadas pelos pacientes. Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

Situação	Medicamentos 1ª linha	Medicamentos 2ª linha	Outros tratamentos	Comentários
Fasciculações	Carbamazepina 100-200 mg 2x dia, VO.	Clonazepam 0,5 a 2 mg/dia, VO.	-	Ocorre na fase inicial da doença e raramente incomoda. Não há necessidade de tratamento, na maioria das vezes.
Espasticidade (vide o PCDT de espasticidade ¹⁰²)		Diazepam (5- 10 mg/dia).	Fisioterapia e hidroterapia em piscina aquecida (32 a 34 °C).	Efeitos adversos dos medicamentos: fadiga e náusea.
Sialorreia	Amitriptilina 25 a 75 mg/dia, VO ou Nortriptilina 10 a 100 mg/dia, VO.	Butilbrometo de escopolamina 10 mg 6/6h, VO.	Aspirações.	EA associado a anticolinérgico: sedação, obstipação, fadiga, impotência, retenção urinária, visão turva, taquicardia, hipotensão ortostática e tontura. Contraindicações: glaucoma, hipertrofia benigna da próstata ou distúrbios cardíacos de condução.
Laringoespasmto	Ranitidina 150 mg 2x/dia, VO Metoclopramida solução oral 4 mg/mL, 50 gotas, VO.	-	Mudança rápida da parte superior do corpo (sentado), respiração através do nariz, engolir repetidamente e respirando lentamente, com expiração pela boca.	Ocorre por fechamento súbito das cordas vocais resultando em apneia, é curta duração e é seguido de pânico. Precipitantes: contato de líquido (saliva) na laringe, fumo, álcool, refluxo gástrico, alimentos picantes.
Saliva espessa/ secreção brônquica		Cloridrato de propranolol 10mg 2xdia/VO. Nebulizar com solução salina e ipratrópio 0,25 mg/mL, 40 gotas 3 a 4x dia.	Umificar o ar. Aumentar a ingestão de líquidos (incluindo, sucos de mamão ou abacaxi) e reduzir cafeína, leite ou álcool). Técnicas de empilhamento de ar.	A saliva espessa pode ser indicador de desidratação.
Dor	Dipirona, paracetamol ou ibuprofeno.	Paracetamol + codeína. Morfina.	Massagem; calor local; movimentos passivos; mudança de decúbito. TENS. Cama hospitalar.	Múltiplas causas (rigidez articular; pressão cutânea em única área; neuropática; câibras).
Labilidade emocional	Antidepressivos tricíclicos: Amitriptilina 25-75 mg/dia, VO ou Nortriptilina 10-100 mg/dia, VO. ISRS: Fluoxetina 10-30 mg/dia, VO.			EA dos ISRS: disfunção sexual, acatisia, distúrbio do sono e ansiedade.

Edema nos pés	-	-	Elevação das pernas (cadeira de rodas reclinável com elevação das pernas acima do nível do coração e cama hospitalar). Movimentação passiva várias vezes ao dia.	Evitar diuréticos. No edema assimétrico, pensar em TVP)
Prevenção de TVP	Fisioterapia, elevação das pernas e meias compressivas.	-	-	Não há trabalhos que demonstrem benefícios com uso de anticoagulação para prevenção de TVP.
Tratamento da fase final de vida em ELA	Morfina (2,5 a 5,0 mg a cada 4h) e clorpromazina para dispnéia. Midazolam para ansiedade. Analgésicos para dor. Oxigênio para hipoxemia.	-	Considerar, com a família, internamento hospitalar ou não.	
Constipação	Lactulose 15 a 30ml/dia, VO.	Supositório retal de glicerol 72mg. Enema de glicerol 120 mg/mL solução retal.	Hidratação. Dieta rica em fibras, frutas, vegetais. (por exemplo, mamão, tamarindo, laranja, ameixa, manga, folhas em geral). Remoção manual caso impactação fecal (fecaloma).	Causas: mobilidade reduzida, redução da ingestão de líquidos/alimentos, efeitos colaterais de medicamentos. EA da lactulona: distensão abdominal, diarreia, flatulência e náusea.
Depressão	Amitriptilina 25-75 mg/dia, VO ou Nortriptilina 10-100 mg/dia, VO ou Fluoxetina 10-30 mg/dia, VO.	-	Suporte psicológico para o paciente e sua família. Práticas integrativas como a meditação, massoterapia, por exemplo.	A escolha do antidepressivo será segundo os sintomas associados.
Insônia	Amitriptilina 12,5 a 75 mg/dia, VO.	-	Cama hospitalar. Colchão pneumático. VNI.	Comum. Causas: depressão, ansiedade, hipoventilação noturna, dificuldade de se mover na cama, dor.
Ansiedade	Diazepam 2,5 a 10 mg 12/12 h, VO.	Clonazepam 0,5-2mg, à noite, VO.	Psicoterapia. Práticas integrativas como a meditação, massoterapia, por exemplo.	Os benzodiazepínicos apresentam risco de agravar a insuficiência respiratória, provocar tolerância e sintomas de abstinência.
Fadiga103	-	-	Fisioterapia motora.	Descartar causas secundárias: insuficiência respiratória, desnutrição, anemia, efeitos adversos de medicamentos e outras comorbidades.
Frequência/urgência urinária.	Amitriptilina 12,5-75 mg/dia, VO.	-	Evitar cafeína e álcool.	Não ocorre na fase inicial da doença. Alguns pacientes precisam urinar a cada 1-2 horas. Para pacientes com muita fraqueza, transferi-lo ao banheiro frequentemente pode ser difícil e demorado. Observar EA da oxibutinina e amitriptilina.
Saúde bucal	Digliconato de clorexidina 0,12% solução bucal 12/12h, nos pacientes em ventilação invasiva (traqueostomizados).	-	Escovação dos dentes e língua com escova macia. Utilizar raspador de língua, especialmente na língua saburrosa. Substituir a escova a cada 3-4 meses. Numa fase da doença pode ser necessária utilizar adaptadores na escova (exemplo, os engrossadores de cabo). Uso de fio dental. Massagear as gengivas com gaze umedecida em pacientes que não mastigam. Umidificar a boca durante o uso de VNI.	Motivos para manter a saúde bucal: evitar ou reduzir mau hálito, doenças na gengiva e pneumonia; maximizar o prazer associado a mastigar alimentos e beber líquidos; ajudar a gerenciar a saliva. Visitas regulares com o dentista.

VO: por via oral. ISRS: inibidores seletivos da recaptção da serotonina. EA: efeitos adversos. AINE: anti-inflamatório não esteroideal. TENS: estimulação elétrica nervosa transcutânea. VNI: ventilação noturna não invasiva. TVP: trombose venosa profunda

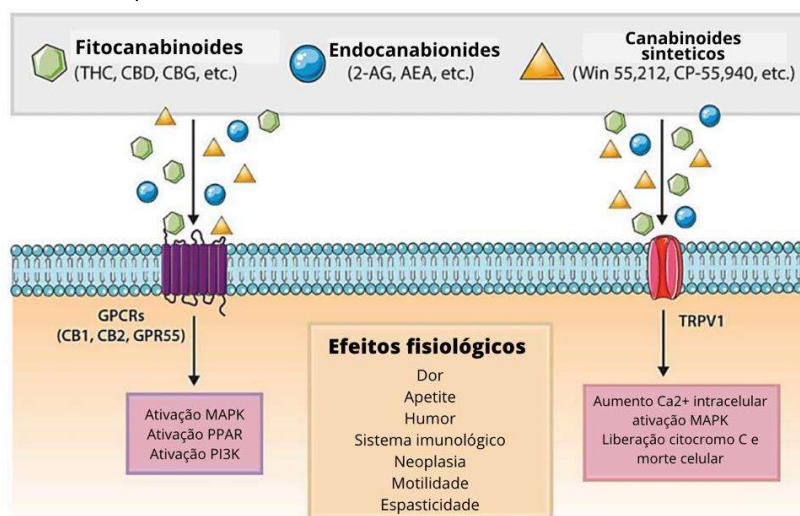
Pode-se afirmar, portanto que o tratamento para a ELA é limitado a medidas de manejo dos sintomas, dificultado pelos desafios no diagnóstico e deve contar com um time multidisciplinar como estratégia principal. Todos esses esforços não contribuem para a cura, mas podem auxiliar no aumento da sobrevida e qualidade de vida. Nesse sentido, e principalmente em âmbito nacional, é urgente elaborar novas estratégias e adicionar novas possibilidades terapêuticas e cuidados adjuvantes para possibilitar maior qualidade de vida frente a progressão da doença.

Os registros do uso da planta do gênero *Cannabis* como agente medicinal datam de milhares de anos. Essa planta possui aproximadamente 540 diferentes compostos, mais de 100 deles foram identificados como fitocanabinoides. Os componentes mais conhecidos são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) que apresenta propriedades psicotrópicas e o canabidiol, composto não psicoativo. Ambos os componentes parecem ter efeitos agonistas ou antagonistas parciais nos receptores canabinoides

(CB1 e CB2). Apesar dos escassos estudos robustos, as ações terapêuticas do THC e CBD incluem: efeitos analgésicos, antimiméticos, anti-inflamatórios, anticonvulsivantes e podem também atuar como agentes protetores na neurodegeneração. (MD RUHUL AMIN & DECLAN W. ALI, 2019). Apesar dos crescentes avanços na legalização da cannabis nos EUA, Europa e até mesmo alguns avanços sobre o uso medicinal no Brasil, os estudos clínicos ainda são escassos. São poucas as condições em que a cannabis se mostra eficaz. Dores crônicas e neuropáticas, convulsões, câncer e espasticidade (associada à esclerose múltipla) são, atualmente, as aplicações em que o uso dos canabinoides se mostra mais promissor. Os medicamentos que já estão liberados por órgãos ou agências regulatórias como FDA são indicados para a epilepsia e manejo da dor.

O sistema endocanabinoide foi a descoberta que elucidou os diversos caminhos em que a cannabis medicinal pode atuar de forma terapêutica. Os principais elementos que o compõem são os receptores: CB1 e CB2 e seus sinalizadores endógenos. Atualmente existem: fitocanabinoides (oriundos da planta), endocanabinoides (substâncias endógenas) e os canabinoides sintéticos. As vias ativadas variam de acordo com a atividade do sinalizador e de seu receptor, e resultam efeitos farmacológicos ou fisiológicos sobre diversas manifestações como dor, apetite, humor entre outros, como resume a figura 3 (LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022).

Figura 3: Vias de sinalização e efeitos de canabinoides imagem adaptada. Fonte: (LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022)



O maior desafio para a evolução no tratamento de pacientes com ELA se dá pela alta mortalidade inerente à condição, dificuldade no diagnóstico e, conseqüentemente, demora no início do tratamento. Após o diagnóstico, a expectativa de vida dos pacientes é de 3 a 5 anos, existem estudos que apontam sobrevida de 30 meses. Atualmente, os esforços para criar tratamentos ou uma possível cura, se concentram nos marcadores genéticos encontrados até o momento. Descobertas em torno da genética do ELA podem abrir caminhos a novos e mais eficazes tratamentos. Mas até o momento pouco progresso foi demonstrado. Em paralelo a esse cenário, as evidências que relacionam os canabinoides a mecanismos de ação importantes em diversos quadros patológicos, trouxe a cannabis medicinal como uma esperança para muitos pacientes. Porém, ainda hoje existem escassos estudos clínicos com os ativos da cannabis. Quando a ELA e a cannabis medicinal são relacionados, o número de evidências é ainda mais restrito. A seguir, encontra-se um quadro que ilustra a baixa quantidade e qualidade das evidências que relacionam os temas aqui tratados.

A escassez de estudos sobre tratamento para ELA somado aos relevantes e numerosos resultados da cannabis medicinal no tratamento de patologias relacionadas a neuromodulação (como esclerose múltipla, epilepsia e dor crônica), apontam o enorme potencial que a cannabis pode ter no manejo da ELA e em seu tratamento.

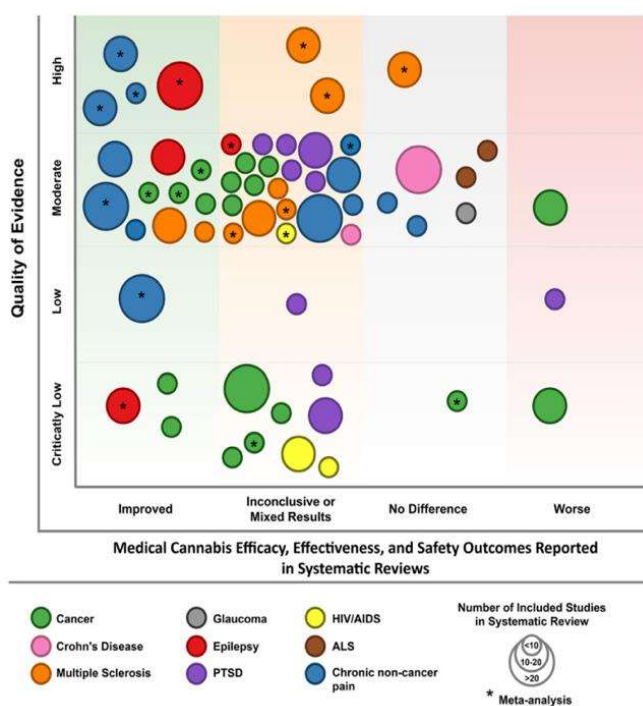


Figura 4 – Qualidade da evidência. Fonte:(JUGL et al., 2021)

JUSTIFICATIVA

O fundamento da Constituição Federal é o princípio da dignidade por meio da garantia do direito e acesso à saúde e bem-estar social. Em contrapartida, os pacientes que convivem com ELA se encontram extremamente vulneráveis devido aos

inúmeros desafios físicos, psicológicos e entraves judiciais e extrajudiciais que essa condição os submete. Revisar as políticas públicas visando a adoção de medidas específicas e efetivas por meio do incentivo a pesquisas básicas e aplicadas, difusão da educação, inclusão de novas tecnologias, inclusão de novos procedimentos e medicamentos no SUS, são ferramentas para a mudança no curso da vida e sobrevivência desses pacientes (P REGIS; RODRIGO GONÇALVES; VINICIUS BARBOSA SIQUEIRA, 2018). Portanto, este estudo trata-se de um trabalho investigativo sobre o potencial que os medicamentos a base de *Cannabis Sativa* L. possuem como terapia adjuvante e/ou paliativa em na ELA.

OBJETIVO

Investigar se os medicamentos à base de *Cannabis sativa* L. apresentam potencial para serem empregados como terapia adjuvante e/ou paliativa em pacientes diagnosticados com ela

MATERIAIS E MÉTODOS

A estratégia adotada neste trabalho foi a revisão integrativa (Cochrane, 2022) utilizando-se da Prática Baseada em Evidência (PBE). As etapas definidas para o desenvolvimento da revisão integrativa foram: estabelecer uma pergunta norteadora, definir uma estratégia de busca e critérios de elegibilidade, selecionar estudos relevantes e interpretá-los. Além disso o *software* “Mendeley” foi utilizado para organizar as citações e organizar a bibliografia do presente trabalho.

Formação da Pergunta Norteadora

Utilizou-se o acrônimo PICO, utilizado na Prática Baseada em Evidências para definir a pergunta norteadora. A sigla é um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfechos). Para esse estudo, os resultados de cada letra do acrônimo estão mostrados abaixo:

P (população): Pacientes com diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica

I (intervenção): Avaliação da disponibilidade de tratamento

C (comparação): Uso de medicamentos a base de *Cannabis Sativa L.* como adjuvantes ou paliativos

O (*outcome* – desfecho): Relevância do tratamento e desafios no cenário nacional

A partir daí, estabeleceu-se a seguinte pergunta para o estudo: “a inclusão de medicamentos à base de *Cannabis* no elenco de opções para o tratamento de ELA impacta positivamente a qualidade de vida dos pacientes diagnosticados?”

Estratégia de Busca

Foram estabelecidos 5 filtros que foram utilizados nas bases de dados: Publicações Médicas (PubMed) - via *National Library of Medicine*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* e Scielo.

O filtro 1 teve por objetivo encontrar artigos sobre as ações terapêuticas dos fitocanabinoides (CBD e THC) e suas aplicações, sendo ele: “((*medical cannabis*) AND (*therapeutics*)) AND (*applications*)”,

O filtro 2 foi feito para encontrar os principais estudos que relacionam o uso de canabinoides na terapia de ELA, o filtro montado foi: “((*cannabis*) AND (*amyotrophic lateral sclerosis*))”

O filtro 3 foi preparado para encontrar os principais achados sobre aplicações da cannabis no tratamento de ELA: “((*cannabis applications*) AND (*amyotrophic lateral sclerosis*))”

Filtro 4 foi preparado para encontrar estudos que demonstrem a eficácia da cannabis no manejo da ELA: “((*effectiveness*) (*cannabis*) AND (*amyotrophic lateral sclerosis*))”

O filtro 5 foi pensado para compreender os aspectos legais que giram em torno do uso medicinal da cannabis, e traçar um panorama dos avanços que as pesquisas em torno da planta tiveram uma vez que a flexibilização se tornou tendência. Filtro 5: “((*medical cannabis*) AND (*legislation*))”.

Por fim o filtro 6 foi pensado com o objetivo de aumentar a busca por pesquisas e produções científicas sul-americanas e brasileiras. Esse filtro foi aplicado somente na base de dados Scielo. *Filtro 6*: “((*cannabis*) AND (*therapeutics*))”.

Critérios de Elegibilidade

Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: publicados nos últimos 10 anos (2013 a 2023), escritos em inglês ou em português.

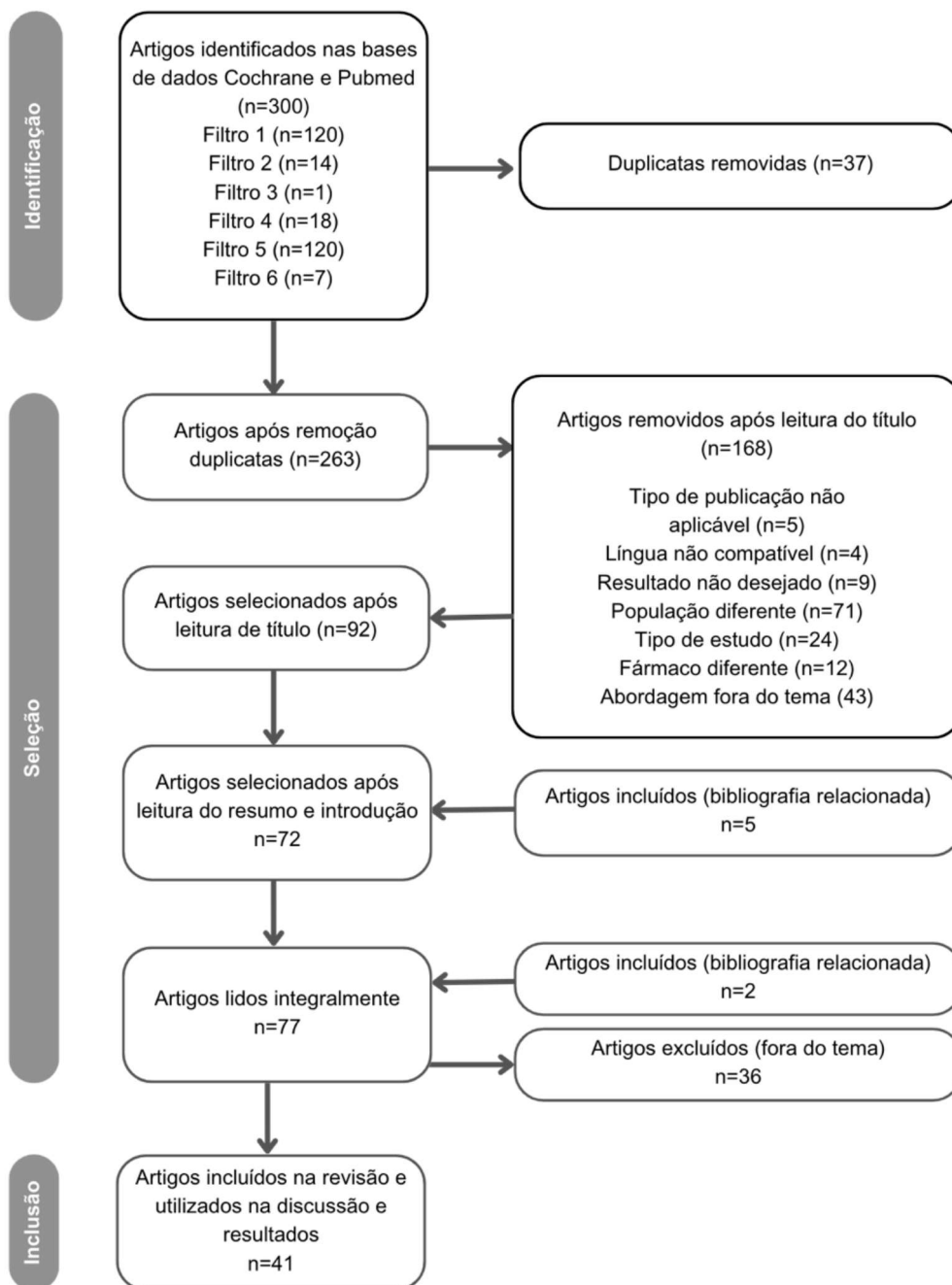
Identificação e Seleção dos Estudos

Inicialmente, aplicou-se os critérios de elegibilidade anteriormente descritos, em seguida, removeu-se as duplicatas, procedimento realizado com auxílio do sistema “Rayyan”, em seguida leu-se todos os títulos. Após a leitura dos títulos os resumos foram lidos para selecionar os artigos que seriam lidos por completo. Ocorreu a inclusão de alguns estudos que não estavam na estratégia de busca inicial, porém estavam presentes na bibliografia dos estudos que passaram pelos critérios.

Após a exclusão das duplicatas, seleção dos estudos que correspondiam aos critérios de elegibilidade, e uma série de filtros pela: leitura dos títulos, leitura dos resumos, leitura da introdução e da integralidade do texto, 41 artigos foram selecionados para compor este trabalho.

O esquema dos artigos removidos e selecionados a partir dos quatro filtros pode ser visto a seguir no quadro contendo as informações gerais de cada estudo incluído nessa revisão:

Figura 5 – Fluxograma da seleção dos artigos utilizados na discussão e resultados.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ALS), é a forma mais comum de doença do neurônio motor adulto. Apesar da escassez de evidências, resultados atuais aponta uma possível causa para a morte das células dos neurônios motores: o aumento do estresse oxidativo decorrente da toxicidade dos radicais livres e/ou atividade excessiva do glutamato. Já as formas hereditárias da doença, sugerem ser em grande parte devido a mutações no gene da superóxido dismutase, o que possivelmente produz um aumento no estresse oxidativo. Resultados recentes incluem células como astroglia e microglia, células não neuronais, na fisiopatologia da doença. Disfunção mitocondrial, neuroinflamação, deficiência do fator de crescimento e excitotoxicidade do glutamato também parecem ser mecanismos envolvidos na degeneração do neurônio motor na ELA incluem. Avanços significativos foram feitos em relação à nossa compreensão dos mecanismos moleculares da ELA. Porém, isso ainda não se traduziu em uma tratamentos terapêuticos eficazes.

Há cada vez mais evidências de que os canabinoides e a neuromodulação via sistema endocanabinoide podem ter um potencial benéfico de modificação da doença na ELA. Além disso, e não menos importante: os efeitos clínicos da cannabis, foram relatados como úteis no controle da sintomatologia em ELA, assim como muitos outros distúrbios neurodegenerativos (CARTER et al., 2010; DISTAD; WEISS, 2005).

Cannabis e seus ativos

Sabe-se que a cannabis tem sido utilizada como fonte de fibra, alimento, óleo e para fins religiosos, recreativos e terapêuticos, por centenas de anos. Porém, com o passar dos anos suas várias substâncias vêm sendo desvendadas. São diversas misturas de componentes estruturalmente ativos, como canabinoides, terpenoides, flavonoides e alcaloides. Atualmente, o principal e dos mais abundantes composto psicoativo da cannabis é o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), comumente conhecido como THC. Outros exemplos de canabinoides incluem delta-8-THC, canabinol, canabidiol (CBD), canabicitol, canabicromeno e canabigerol. Estes, porém estão

presentes em pequenas quantidades e não possuem atividade psicoativa significativa. Canabinoides são compostos altamente lipofílicos, por isso originalmente pensava-se que simplesmente se difundiam através da membrana celular. Em 1988, um estudo em ratos levou à descoberta de receptores de canabinoides. Eles agora são classificados em CB1 e CB2, que se encontram tanto no sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). Os CB1 são expressos pré-sinápticamente no SNC em áreas ligadas ao controle motor, aprendizagem, memória, cognição e emoção, além de serem responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Já os CB2 se encontram principalmente no sistema imunológico e algumas áreas do SNC na região pós-sináptica. Ambos os receptores estão acoplados a proteína G inibitória e por isso promove o bloqueio da enzima adenilatociclase, provocando a redução dos níveis de AMP cíclico e a inibição de canais de cálcio. A ativação dos receptores CB1 bloqueia a liberação de outros neurotransmissores, inibitórios ou excitatórios, como o ácido gamaaminobutírico (GABA) e o glutamato. Existe evidência preliminar que sugere a existência de outros tipos de receptores de canabinoides (FABRÍCIO et al., [s.d.]; MARCO; LAVIOLA, 2012; RUSSO; GUY, 2006).

Os dois ligantes endógenos 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e Naraquidonoil-etanolamida (AEA ou anandamida) são derivados do ácido araquidônico, possuem natureza lipídica assim como os canabinoides presentes na *Cannabis sativa L.*, eles interagem com receptores gerando resposta fisiológica. Eles demonstram, portanto, os efeitos farmacológicos dos canabinoides. (LEWEKE; KOETHE, 2008; MATOS et al., 2017). O quadro 4 a seguir resume o mecanismo de ação e efeitos do sistema endocanabinoide.

O entendimento do sistema endocanabinoide expandiu o entendimento sobre a neuromodulação e impulsionou a pesquisa em torno do tema. Atualmente, essa descoberta abre novas possibilidades de tratamentos para distúrbios neurológicos, imunológicos, psicológicos entre outros. Hoje já existem evidências robustas que demonstram as ações dos fitocannabinoides, como agentes terapêuticos em diversas doenças como: Alzheimer, epilepsia, dor crônica entre outros, como resume o quadro 5.

(GLASS; DRAGUNOW; FAULL, 2000; LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022; VERMA et al., 2021).

Quadro 5 – Receptores canabinoides e seus efeitos na ativação.

Receptor	Locais expressos	Ligados a	Efeitos
CB1	SNC	Proteína G	Inibição canais de cálcio dependentes de voltagem (inibição glutamato e GABA), efeito inibidor da neurotransmissão
CB2	SNP	Microglias, macrófagos, células linfoides e mieloides	Expressão reduzida em estado fisiológico e aumentada em estado patológico (induz efeito protetor), estimulação da neurogênese, regulação do humor e da cognição.

Cannabis no tratamento de ELA e seus sintomas

A maioria dos estudos que relacionam ELA ao uso de canabinoides apontam para a capacidade deles em retardar a progressão da doença, porém, foram realizados em camundongos. Além disso os poucos ensaios clínicos em humanos que investigaram medicamentos à base de canabinoides são focados no alívio dos sintomas e não no controle da progressão da doença.

O primeiro estudo foi feito em murinos geneticamente modificados para simular o ELA familiar, via G93A-SOD1. Esse modelo gerou fortes evidências de que o sistema endocanabinoide está envolvido direta e indiretamente na fisiopatologia da doença. Rossi et al. (2009), ao investigarem as transmissões sinápticas nos camundongos com ELA, notaram potencialização da sensibilidade dos receptores CB1 na transmissão de glutamato e GABA. Isso fornece boas evidências de que as adaptações do sistema endocanabinoide podem estar envolvidas na fisiopatologia da ELA.

Bilsland et al. (2006) mostraram que o tratamento em camundongos SOD1G93A de 90 dias, pós-sintomáticos, com um canabinoide sintético, atrasou significativamente a progressão da doença. Um outro teste realizou a ablação genética da enzima amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) o que aumentou dos níveis do endocanabinoide anandamida, já que impede sua degradação. O aumento do sinalizador impediu o aparecimento de sinais de doença nos camundongos. Já a ablação do receptor CB1 não teve efeito no início da doença nos camundongos, mas estendeu significativamente o tempo de vida. Esses resultados apontam para efeitos neuroprotetores e

moduladores dos canabinoides. Eles também sugerem que os efeitos benéficos podem ser mediados por mecanismos não baseados em receptores CB1.

Zhao et al. (2008), também investigaram o papel neuroprotetor do receptor CB1 por meio da exposição ao TNF- α . Esse componente é o fator de necrose tumoral, marcador de doenças neurodegenerativas e de morte celular por trauma do SNC. O estudo demonstrou que a ativação do CB1 bloqueia o aumento da inflamação induzido pelo TNF- α , protegendo assim os neurônios de danos. Assim, estratégias que aumentam a atividade do CB1 podem ajudar a reduzir os danos aos neurônios motores na ELA que são mediados pela inflamação do SNC. Em paralelo a esse achado, percebeu-se que os receptores CB2 são regulados positivamente em tecidos neurais inflamados associados a distúrbios do SNC, incluindo ELA.

Shoemaker et al. (2007) demonstraram que os níveis de RNA mensageiro (mRNA), a ligação do receptor e a função dos receptores CB2, são seletivamente regulados positivamente na medula espinhal de camundongos. Quando submetidos, no início dos sintomas, a injeções diárias do agonista seletivo de CB2 (AM-1241) notou-se aumento na sobrevivência após o início da doença em 56%.

Infelizmente, todo o sucesso terapêutico observado em camundongos não pôde ser traduzido para o tratamento e cura de humanos. Até o momento, não existem estudos clínicos que tenham tentado demonstrar o potencial dos canabinoides como terapia para ELA. Entretanto, existem diversas evidências que relacionam positivamente as ações dos canabinoides com sintomas e complicações da doença.

O quadro abaixo sintetiza todos os achados dos estudos selecionados pelos critérios de busca. Além disso foi feita uma classificação de relevância da evidência, essa classificação levou em conta as referências dos artigos já que o objetivo deste trabalho é avaliar a aplicação terapêutica de compostos (canabinoides):

- **alta relevância** para os artigos que contam com estudos clínicos para embasar suas conclusões; materiais e métodos claramente detalhados
- **média relevância** quando o número de ensaios clínicos era menor do que o número de revisões utilizadas para embasar as conclusões; pesquisas qualitativas com pacientes (entrevistas, aplicações de questionários validados)

- **baixa relevância** quando o trabalho foi embasado apenas em revisões; ensaio clínico possui baixo número de participantes; utilização de populações diferentes; metodologia de pesquisa não informada

Quadro 6 – Artigos selecionados que avaliam/testam os canabinoides com sintomas/patologias relacionadas a ELA

Tipo de estudo	Objetivo do artigo	Doença/sintoma	Relevância	Resultados	Referência
Revisão	Ser ferramenta educacional com evidências apropriadas sobre os benefícios que a cannabis terapêutica pode oferecer	Alzheimer, ELA, epilepsia, êmese, câncer, dor crônica	Alta	Positivos	61
Revisão	Discutir toxicologista e da toxicologia clínica e forense da utilização terapêutica da cannabis medicinal e dos fitocannabinoides puros	Náuseas e vômitos associados à quimioterapia, dor crônica, anorexia associada à síndrome de imunodeficiência adquirida humana, dor neuropática e da espasticidade em algumas doenças neurológicas como a esclerose múltipla, ansiedade, insônia, epilepsia, doença de Parkinson	Média	Positivos	13
Revisão	Visando o sistema endocanabinoide com agonistas dos receptores canabinoides: estratégias farmacológicas e possibilidades terapêuticas	Câncer humano, dor neuropática e inflamatória, esclerose múltipla, distúrbios intestinais, transtorno de estresse pós-traumático, traumatismo cranioencefálico, hemorrágico, hipertensão, aterosclerose e Parkinson	Alta	Positivos	45
Revisão	Resumir os desenvolvimentos atuais sobre cannabis e a disseminação de SCs	Dor crônica, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, espasticidade na esclerose múltipla ou em paraplégicos, efeitos orexígenos em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou AIDS, distúrbios do sono, síndrome de Tourette	Alta	Positivos	24
Revisão	Elucidar mecanismo molecular e efeito terapêutico do canabidiol (CBD)	Câncer, dores crônicas, diabetes, insônia, epilepsia, ansiedade e psicose	Alta	Positivos	44
Revisão	Suportar e analisar a prescrição de cannabis medicinal na Austrália	Dor Crônica, insônia, ansiedade	Baixa	Positivos	4
Revisão	Eficácia da cannabis medicinal para distúrbios psiquiátricos, do movimento e neurodegenerativos	<i>Alzheimer's disease, anorexia nervosa, anxiety, dementia, dystonia, Huntington's disease, Parkinson's disease, post-traumatic stress disorder (PTSD), psychosis</i>	Alta	Positivos	28
Revisão	Avaliar o uso de CBD, além de drogas antiepilépticas comuns, na epilepsia grave em pacientes refratários	Epilepsia	Alta	Positivos	59
Revisão	Avaliar os efeitos da cannabis e dos canabinoides em pacientes com coluna vertebral, tanto em ambientes cirúrgicos quanto não cirúrgicos	Lesões da medula espinhal, dor lombar crônica	Baixa	Positivos	56
Revisão	Suportar possíveis aplicações terapêuticas para transtornos mentais	Depressão maior, transtorno bipolar, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático e esquizofrenia	Baixa	Positivos	55
Revisão	Como os canabinoides podem ser alternativas potentes às terapias farmacológicas mais convencionais	Epilepsia	Baixa	Positivos	23
Revisão	Organizar o conhecimento atual no contexto de SNPs associados a opioides e não opioides e alvos farmacogenéticos de canabinoides	Dores em decorrência do câncer e cuidados paliativos	Baixa	Positivos	21
Revisão	Abordagens farmacológicas e potenciais aplicações terapêuticas no manejo da dor	Dor crônica	Baixa	Positivos	60
Estudo original	Avaliar o efeito de obter um cartão de maconha medicinal nos sintomas clínicos e de transtorno do uso de cannabis (DCU) em adultos	Dor crônica, insônia ou ansiedade ou sintomas depressivos.	Alta	Sem melhora nos sintomas	17

Revisão	Descreve os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios detalhados do CBD	Dor neuropática, dor inflamatória, osteoartrite	Alta	Positivos	39
Revisão	Cannabis pode retardar significativamente a progressão da ELA?	Esclerose lateral amiotrófica	Alta	Positivos para tratamento em modelos animais, positivo para sintomatologia em estudos clínicos	10
Revisão	Visão geral do potencial papel farmacológico que a maconha pode ter no tratamento da esclerose lateral amiotrófica	Esclerose lateral amiotrófica	Alta	Positivos para sintomatologia	11
Pesquisa	Pesquisadores da Escola de Medicina da Universidade de Washington por meio de pesquisa online, entrevistaram pacientes com ELA	Esclerose lateral amiotrófica	Média	Indica necessidade de pesquisas clínicas, resultados da pesquisa com pacientes indica resultados positivos principalmente em relação ao alívio da dor	2
Revisão	Apresentar o estado da arte na pesquisa com canabinoides e novos candidatos a medicamentos à base de canabinoides	Doenças neurodegenerativas	Baixa	Indica necessidade de pesquisas clínicas devido a complexidade das interações in vivo	15
Estudo de caso	Demonstrar um caso de prurido neuropático refratário que foi tratado com sucesso com o uso de canabinoides orais	Esclerose lateral amiotrófica	Baixa	Positivo para sintomatologia	32
Revisão	Revisão de terapias complementares e alternativas	Esclerose lateral amiotrófica	Baixa	Positivo para sintomatologia	6
Estudo de coorte monocêntrico retrospectivo	Criar dados sobre THC:CBD no tratamento da espasticidade na ELA	Esclerose lateral amiotrófica	Alta	Positivo para sintomatologia	37
Revisão	Fornecer uma breve visão geral das evidências que são úteis para melhor caracterizar a eficácia dos canabinoides na ELA	Esclerose lateral amiotrófica	Média	Positivo em modelo animal	35

Existem alguns sintomas do ELA que possuem um número maior de evidências que sustentam o uso de canabinoides, são eles: alívio da dor, espasmos musculares, melhora do apetite, diminuição da depressão e ajudando a controlar a sialorreia (baba excessiva), como pode ser observado no quadro 7.

Quadro 7 – Sintomas presentes na ELA mais frequentemente citados nas evidências que demonstram a eficácia dos endocanabinoides.

Sintoma	Relevância	Pontos importantes	Referência
Dor	Alto	Pode-se afirmar eficácia moderada no alívio da dor. Pode ser utilizado como adjuvante aos opióides. Alivia náuseas muitas vezes causada pelo uso de opióides.	10
Espasmos e câimbras	Médio	Estudos realizados em pacientes com esclerose múltipla e pesquisa qualitativa com pacientes ELA que utilizam cannabis. Pacientes relatam melhora significativa e maior conforto	25
Dificuldade em controlar e engolir saliva	Médio	A cannabis é um potente composto que inibe o fluxo salivar, seca rapidamente a cavidade oral e as vias aéreas superiores, reduzindo potencialmente o risco de pneumonia por aspiração e aumentando o conforto do paciente	9

Perda de peso	Alto	Cannabis aumenta o apetite e pode ajudar a prevenir a “caquexia da ELA” fenômeno experimentado por alguns pacientes em que ocorre uma perda de peso superior causada pela atrofia muscular e redução da ingestão calórica	40
Estado de humor	Médio	Pacientes com ELA relataram que a cannabis é moderadamente eficaz na redução dos sintomas de depressão.	2
Sono	Médio	Pacientes com ELA relataram que a cannabis é pelo menos moderadamente eficaz na indução do sono	2
Prurido neuropático	Baixo	Relato de experiência. Estudo de caso de uma paciente refratária	32

O sintoma atacado pelos canabinoides que mais possui respaldo científico na literatura, é a dor. Sabe-se que os canabinoides são analgésicos de ação central e periférica com mecanismo de ação diferente dos opioides, embora a analgesia produzida por canabinoides e opioides possa envolver vias semelhantes. Atualmente, já existem diversos estudos clínicos bem controlados que utilizaram cannabis como objeto de estudo para tratar a dor. Os resultados mostram ampla evidência de eficácia analgésica. Uma recente revisão sistemática e meta-análise de ensaios randomizados duplo-cegos administraram preparações de cannabis com placebo para indivíduos com dor crônica (MARTÍN-SÁNCHEZ et al., 2009). Martín-Sánchez et al. 2009 reuniram dezoito ensaios concluídos que testaram o uso da cannabis para manejo da dor, o resultado foi positivo e demonstrou que os canabinoides são moderadamente eficazes para o tratamento da dor crônica. Como a maioria dos pacientes com ELA sente dor devido à imobilidade (dor mecânica nas costas, áreas de pressão na pele e, mais raramente, dor neuropática), especialmente nas fases mais tardias da doença e pode ter uma influência pronunciada na qualidade de vida e no sofrimento, o uso de cannabis deve ser considerado e sua administração deve ter como objetivo trazer maior conforto. Muitas vezes pode ser necessária a associação com opiáceos para obter um controle mais eficaz da dor. Além dos benefícios esperados, o uso de canabinoides pode diminuir a necessidade de medicamentos opiáceos e essa associação se mostra segura, pois o sistema receptor opioide é distinto do sistema canabinoide. Por fim, supressão respiratória e diminuição na motilidade intestinal não foram observados com o uso da cannabis, importantes efeitos adversos que podem dificultar a vida do paciente com ELA (CARTER et al., 2010; GIACOPPO; MAZZON, 2016; MARTÍN-SÁNCHEZ et al., 2009).

Atualmente já existem medicamentos à base de cannabis sendo comercializados ao redor do mundo. Em 2018, o produto Epidiolex® composto de CBD foi aprovado pela FDA e, em 2019 pela EMA. Esse produto é indicado como tratamento complementar para duas epilepsias raras: síndrome de Dravet (DS) e síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) em pacientes com 1 ano de idade ou mais, demonstrando segurança na utilização. A solução oral Epidiolex® também foi aprovada para complexo de esclerose tuberosa (TSC) pela FDA em 2020 e pela EMA em 2021. O medicamento Sativex®, um *spray* oral contendo CBD e delta-9 O THC na proporção de 1:1 é aprovado em vários países, incluindo Reino Unido, União Europeia (UE) e Canadá, para o tratamento de espasticidade associada à esclerose múltipla. O CBD também exibiu um tremendo potencial de tratamento para vários estados de doença, incluindo transtorno psicótico, ansiedade, diabetes e dor. Segundo pesquisa de Amtmann D, Weydt P, Johnson KL, Jensen MP, Carter GT 2004, os pacientes com ELA que conseguiram obter maconha a acharam preferível a medicamentos prescritos para controlar seus sintomas. Essa mesma pesquisa observou que a maior razão pela qual os pacientes com ELA não estavam usando cannabis era a incapacidade de obtê-la, devido a razões legais ou financeiras ou falta de acesso seguro

Farmacocinética da cannabis

A via de administração é um importante fator da farmacocinética, característica que também se aplica aos vários canabinoides. Absorção e metabolismo são os principais fatores modificados pela via de administração. A maconha não precisa ser fumada para obter um efeito medicinal benéfico. Apesar da inalação ter a vantagem do início rápido do efeito e da fácil titulação da dose, o controle da temperatura é sensível por conta da volatilidade dos canabinoides. Eles vaporizam a uma temperatura muito mais baixa do que a combustão. Essa característica permite que sejam inalados com vapor de ar quente, o que é uma opção muito mais saudável do que fumar. Por serem altamente lipossolúveis os canabinoides inalados são absorvidos e entregues ao cérebro e à circulação rapidamente. A via oral também é uma possibilidade, entretanto, para a doença estudada, pode ser um desafio devido a fragilidade na musculatura das vias superiores. Além disso, o início da ação é retardado e a titulação da dosagem é mais

difícil. Níveis plasmáticos máximos são alcançados por volta de 6 horas após a ingestão, com uma meia-vida muito maior, de 20 a 30 horas. Por fim, os ativos também podem ser absorvidos pela pele, embora este seja o modo de administração menos eficiente.

Legislação e pesquisas científicas

No Brasil a maconha é classificada como droga ilícita e, portanto, é proibida sua produção, posse, aquisição, venda, transporte, consumo etc. Nos últimos anos diversos avanços na legislação vêm beneficiando o uso benéfico da cannabis, principalmente a retirada do CBD da lista de substâncias proibidas no país. Entretanto, os diversos entraves legais dificultam a pesquisa acadêmica e produção científica e corroboram com os escassos dados que existem no cenário nacional sobre suas ações terapêuticas. Os numerosos efeitos positivos demonstrados pela literatura mundial impulsionaram a movimentação civil pela regulamentação dos usos medicinais da cannabis, mas, seus efeitos negativos permeiam a discussão. A maconha causa dependência e é relacionada a ser fator risco para população que apresentam questões psicológicas. Entretanto, os benefícios de seus ativos são cada vez mais claros e investigados. Em 2015, a ANVISA passou a autorizar a importação de medicamentos à base de cannabis e incluiu o CBD na lista C1 de substâncias controladas (Portaria 344/1998). Em 2021, as solicitações pela importação de medicamentos à base de cannabis somaram 40 mil. Já em 2018 o cultivo para fins medicinais foi permitido desde que não ultrapasse a quantidade prescrita. Essas medidas não especificam a liberação para fins científicos, mas é possível solicitar autorização.

Os entraves legais dificultam o avanço nas pesquisas com cannabis. Frente ao cenário mundial, o Brasil se encontra atrasado na produção científica em torno da cannabis medicinal. Países como Israel, o segundo país a legalizar o uso da cannabis medicinal, os tratamentos com os ativos já estão disponíveis para a população via sistema de saúde. Alguns estados dos EUA também possuem leis flexíveis em torno da cannabis, inclusive seu uso recreativo. Portugal, Canadá, Uruguai, países da Europa e a Austrália também são países que flexibilizaram suas leis frente as evidências positivas no uso terapêutico dos canabinoides.

Em São Paulo, o ano de 2023 foi um marco para o avanço na legislação em torno da cannabis. Em janeiro de 2023 foi sancionada a Lei 17.618/2023 que institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol.

CONCLUSÃO

A quantidade de estudos recentemente publicados que relacionam o uso de canabinoides para mitigar sintomas e melhorar a qualidade de vida de pacientes com ELA e outras patologias é grande. Porém essa quantidade de evidências mascara a falta de estudos que descrevam sua eficácia e segurança, principalmente na população brasileira. As lacunas nas evidências permanecem significativas para a maioria das condições examinadas, mas a identificação de vários marcadores e evidências experimentais sugerem enorme potencial na utilização dessa estratégia como aliada no manejo da ELA.

Devido a todas as evidências até aqui descritas, não se descarta a possibilidade de que a ELA represente uma espécie de deficiência clínica de endocanabinoides. Os padrões clínicos, bioquímicos e fisiopatológicos coincidem com o quadro patológico e, portanto, sugerem a possibilidade de representar um desequilíbrio ou anormalidade no sistema endocanabinoide na ELA. Todas as elucidações existentes foram reproduzidas em modelo animal, inadequado para eleger os canabinoides como tratamento. Atualmente existem algumas revisões que embasam o potencial desse tratamento, porém, para a confirmação dessa hipótese, é necessária a realização de estudos clínicos e investigações mais rigorosas. Os entraves legais no País parecem estar avançando, mas, quando comparados ao cenário internacional, ainda representa um obstáculo. A falta de opções para pacientes com ELA, principalmente aqueles em estágio mais avançado, faz com que a inclusão dos derivados da cannabis no rol de opções para seu manejo seja urgente, mesmo que o objetivo seja trazer maior conforto para o paciente. O quadro da ELA é complexo, portanto, cada avanço e nova opção terapêutica ou paliativa representa um enorme ganho para os pacientes e todos ao seu entorno.

REFERÊNCIAS

1. AMIN, M. R.; ALI, D. W. Pharmacology of Medical Cannabis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1162, p. 151–165, 2019.
2. AMTMANN, D. et al. Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine®**, v. 21, n. 2, p. 95–104, mar. 2004.
3. ANDERSEN, P. M. et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 3, p. 360–375, 14 set. 2011.
4. ARNOLD, J. C.; NATION, T.; MCGREGOR, I. S. Prescribing medicinal cannabis. **www.nps.org.au**, v. 43, n. 5, 2020.
5. ASCHENBRENNER, D. S. New Drug Approved For ALS. **AJN, American Journal of Nursing**, v. 123, n. 1, p. 22–23, jan. 2023.
6. BEDLACK, R. S. et al. Complementary and Alternative Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Neurologic Clinics**, v. 33, n. 4, p. 909–936, nov. 2015.
7. BEUKELMAN, D.; FAGER, S.; NORDNESS, A. Communication Support for People with ALS. **Neurology Research International**, v. 2011, p. 1–6, 2011.
8. BILSLAND, L. G. et al. Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delays disease progression in SOD1 mice. **The FASEB Journal**, v. 20, n. 7, p. 1003–1005, 29 mar. 2006.
9. CARTER, G. T. et al. Laryngeal diversion in the treatment of intractable aspiration in motor neuron disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 73, n. 7, p. 680–682, 1 jul. 1992.

10. CARTER, G. T. et al. Cannabis and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Hypothetical and Practical Applications, and a Call for Clinical Trials. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine®**, v. 27, n. 5, p. 347–356, 3 maio 2010.
11. CARTER, G. T.; ROSEN, B. S. Marijuana in the management of amyotrophic lateral sclerosis. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine®**, v. 18, n. 4, p. 264–270, jul. 2001.
12. CHIÒ, A. et al. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. **Neuroepidemiology**, v. 41, n. 2, p. 118–130, 2013.
13. DINIS-OLIVEIRA, R. J. A Perspetiva da Toxicologia Clínica Sobre a Utilização Terapêutica da Cannabis e dos Canabinoides. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 2, p. 87, 28 fev. 2019.
14. DISTAD, B. J.; WEISS, M. D. Neurotrophic factors in neuromuscular disease. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 16, n. 4, p. 999–1014, x, 1 nov. 2005.
15. DOS REIS ROSA FRANCO, G.; SMID, S.; VIEGAS, C. Phytocannabinoids: General Aspects and Pharmacological Potential in Neurodegenerative Diseases. **Current Neuropharmacology**, v. 19, n. 4, p. 449–464, abr. 2021.
16. EIDENBERGER, M.; NOWOTNY, S. Inspiratory muscle training in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A systematic review. **NeuroRehabilitation**, v. 35, n. 3, p. 349–361, 14 nov. 2014.
17. GILMAN, J. M. et al. Effect of Medical Marijuana Card Ownership on Pain, Insomnia, and Affective Disorder Symptoms in Adults. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 3, p. e222106, 18 mar. 2022.
18. GLASS, M.; DRAGUNOW, M.; FAULL, R. L. M. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and

- GABAA receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. **Neuroscience**, v. 97, n. 3, p. 505–519, maio 2000.
19. HARDIMAN, O. et al. The changing picture of amyotrophic lateral sclerosis: lessons from European registers. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 88, n. 7, p. 557–563, 11 mar. 2017a.
20. HARDIMAN, O. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, 5 out. 2017b.
21. JOSE, A. et al. Cannabinoids as an Alternative Option for Conventional Analgesics in Cancer Pain Management: A Pharmacogenomics Perspective. **Indian Journal of Palliative Care**, v. 26, n. 1, p. 129–133, 2020.
22. JUGL, S. et al. A Mapping Literature Review of Medical Cannabis Clinical Outcomes and Quality of Evidence in Approved Conditions in the USA from 2016 to 2019. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 4, n. 1, p. 21–42, 25 fev. 2021.
23. KWAN CHEUNG, K. A. et al. The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, p. 6079, 2 dez. 2019.
24. LAFAYE, G. et al. Cannabis, cannabinoids, and health. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 19, n. 3, p. 309–316, 2017.
25. LAKHAN, S. E.; ROWLAND, M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. **BMC Neurology**, v. 9, n. 1, dez. 2009.
26. LEGARE, C. A.; RAUP-KONSAVAGE, W. M.; VRANA, K. E. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. **Pharmacology**, v. 107, p. 1–19, 28 jan. 2022.
27. LEWEKE, F. M.; KOETHE, D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. **Addiction Biology**, v. 13, n. 2, p. 264–275, jun. 2008.

28. LIM, K.; SEE, Y. M.; LEE, J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 15, n. 4, p. 301–312, 30 nov. 2017.
29. LIU, J.; WANG, L.-N. The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders: a systematic review with meta-analysis. **Drug Delivery**, v. 25, n. 1, p. 43–48, 10 dez. 2017.
30. LOGROSCINO, G. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 81, n. 4, p. 385–390, 25 ago. 2009.
31. LOGROSCINO, G.; PICCININNI, M. Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. **Neuroepidemiology**, v. 52, n. 1-2, p. 93–103, 2019.
32. LOU, K.; MURPHY, S.; TALBOT, C. Cannabinoids for the treatment of refractory neuropathic pruritus in amyotrophic lateral sclerosis: A case report. **Palliative Medicine**, v. 36, n. 1, p. 208–211, 1 jan. 2022.
33. MARCO, E. M.; LAVIOLA, G. The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 150–163, 21 jun. 2011.
34. MATOS, R. L. A. et al. The Cannabidiol Use in the Treatment of Epilepsy. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786–814, 2017.
35. MAZZON, E.; GIACOPPO, S. Can cannabinoids be a potential therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis? **Neural Regeneration Research**, v. 11, n. 12, p. 1896, 2016.
36. MEAD, R. J. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 22, 21 dez. 2022.

37. MEYER, T. et al. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). **BMC Neurology**, v. 19, n. 1, 7 set. 2019.
38. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASÍLIA - DF 2021**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/20210713_publicacao_ela.pdf>.
39. MLOST, J.; BRYK, M.; STAROWICZ, K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8870, 1 jan. 2020.
40. NELSON, K. et al. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. **Journal of Palliative Care**, v. 10, n. 1, p. 14–18, 1994.
41. OERTEL, W.; SCHULZ, J. B. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. **Journal of Neurochemistry**, v. 139, p. 325–337, 30 ago. 2016.
42. OLIVEIRA, A. S. B.; PEREIRA, R. D. B. Esclerose lateral amiotrófica (ELA): três letras que mudam a vida de uma pessoa. Para sempre. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 67, n. 3a, p. 750–782, 1 set. 2009.
43. ÖZKAN, N.; IŞIK, A.; FIDAN, U. Design and Acquisition of EOG Based Interactive Communications for ALS Patients. **International Journal of Applied Mathematics, Electronics and Computers**, v. 1, n. SpecialIssue, p. 1–4, 21 ago. 2017.
44. PENG, J. et al. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 130, n. 4, p. 439–456, 6 fev. 2022.
45. PERTWEE, R. G. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. **Philosophical**

- Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3353–3363, 5 dez. 2012.
46. PIEPERS, S. et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: A review of the literature. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, v. 7, n. 4, p. 195–200, jan. 2006.
47. PRADO, L. et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. **Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration**, v. 17, n. 3-4, p. 282–288, 8 fev. 2016.
48. RADUNOVIC, A. et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 28 mar. 2013.
49. ROCHE, J. C. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. **Brain**, v. 135, n. 3, p. 847–852, 23 jan. 2012.
50. ROSSI, S. et al. Abnormal sensitivity of cannabinoid CB1 receptors in the striatum of mice with experimental amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, v. 11, n. 1-2, p. 83–90, jan. 2010.
51. ROTHSTEIN, J. D. Edaravone: A new drug approved for ALS. **Cell**, v. 171, n. 4, p. 725, nov. 2017.
52. RUSSO, E.; GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Medical hypotheses**, v. 66, n. 2, p. 234–46, 2006.
53. SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. suppl 1, p. 57–514, maio 2010.
54. SARMENTO, A. et al. Effects of Air Stacking Maneuver on Cough Peak Flow and Chest Wall Compartmental Volumes of Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis.

- Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 98, n. 11, p. 2237-2246.e1, nov. 2017.
55. SCHERMA, M. et al. Cannabinoids and their therapeutic applications in mental disorders. **Cannabinoids**, v. 22, n. 3, p. 271–279, set. 2020.
56. SHAH, R. M. et al. Analyzing the Impact of Cannabinoids on the Treatment of Spinal Disorders. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, v. 15, n. 2, 8 fev. 2022.
57. SHOEMAKER, J. L. et al. The CB2 cannabinoid agonist AM-1241 prolongs survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis when initiated at symptom onset. **Journal of Neurochemistry**, v. 101, n. 1, p. 87–98, 17 nov. 2006.
58. SILVA, L. P. et al. Esclerose lateral amiotrófica: descrição de aspectos clínicos e funcionais de uma série de casos numa região de saúde do nordeste do Brasil. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 3, p. 293, 2 jul. 2018.
59. SILVESTRO, S. et al. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1459, 12 abr. 2019.
60. ULUGOL, A. The Endocannabinoid System as a Potential Therapeutic Target for Pain Modulation. **Balkan Medical Journal**, v. 31, n. 2, p. 115–120, 10 jun. 2014.
61. VERMA, R. et al. Cannabis, a Miracle Drug with Polyvalent Therapeutic Utility: Preclinical and Clinical-Based Evidence. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 4, n. 1, p. 43–60, 2021.
62. ZHAO, P. et al. Altered presymptomatic AMPA and cannabinoid receptor trafficking in motor neurons of ALS model mice: implications for excitotoxicity. **European Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 3, p. 572–579, fev. 2008.