

O uso dos compostos da *Cannabis* para farmacoterapia da doença de Gilles de la Tourette

The use of Cannabis compounds for pharmacotherapy of Gilles de la Tourette's Disease

El uso de compuestos de Cannabis para la farmacoterapia de la enfermedad de Gilles de la Tourette

 Sara Antonini¹

 Matheus Henrique Rocha Aguiar¹

 Emilene Dias Fiuza Ferreira¹

¹Universidade Cesumar
Maringá, PR, Brasil.

Autor correspondente:

Sara Antonini
saraantonini8@hotmail.com

Submissão: 07 jul 2025

Aceite: 16 out 2025

RESUMO. Objetivo: analisar a relação medicinal da *Cannabis* com a Síndrome de Tourette. **Métodos:** a presente revisão integrativa de literatura usou-se das bases de dados PubMed, LILACS, MedLine, SciELO e Science Direct para filtrar os artigos publicados nos últimos 5 anos disponíveis integralmente nos bancos de dados em inglês, português ou espanhol cujo enfoque é a utilização desses compostos para o distúrbio. **Resultados:** a eficácia do tratamento varia de acordo com a dosagem e a forma de administração, com efeitos adversos leves comuns, como sedação, boca seca e tontura, que destacam o desafio na padronização e homogeneidade dos tratamentos nas novas evidências. **Conclusão:** apesar de promissores, os resultados ainda são inconclusivos e insuficientes para fundamentar uma recomendação clínica e mais estudos futuros com metodologias robustas e amostras maiores são necessários para confirmar a eficácia da *Cannabis* no tratamento desse transtorno.

Descritores: *Cannabis* sativa; Síndrome de Tourette; Tratamento; Maconha Medicinal.

ABSTRACT. Objective: to analyze the medicinal relationship between *Cannabis* and Tourette's Syndrome. **Methods:** this integrative literature review used the PubMed, LILACS, MedLine, SciELO, and Science Direct databases to filter articles published in the last 5 years in english, portuguese, or spanish that focus on the use of these compounds for the disorder. **Results:** the treatment's effectiveness varies according to dosage and administration method, with common mild side effects like sedation, dry mouth, and dizziness, pointing to challenges in standardizing and homogenizing treatments in new evidence. **Conclusion:** despite promising results, findings are still inconclusive and insufficient to support clinical recommendations, and further studies with robust methodologies and larger samples are needed to confirm the efficacy of *Cannabis* in treating this disorder.

Descriptors: *Cannabis* sativa; Tourette syndrome; Treatment; Medical Marijuana.

RESUMEN. Objetivo: analizar la relación medicinal del *Cannabis* con el Síndrome de Tourette. **Métodos:** la presente revisión integrativa de la literatura utilizó las bases de datos PubMed, LILACS, MedLine, SciELO y Science Direct para filtrar los artículos publicados en los últimos cinco años, disponibles en su totalidad en los idiomas inglés, portugués o español, cuyo enfoque fuera el uso de estos compuestos en el tratamiento de dicho trastorno. **Resultados:** la eficacia del tratamiento varía según la dosificación y la vía de administración, siendo comunes los efectos adversos leves, como sedación, xerostomía y mareos, lo que evidencia el desafío en la estandarización y homogeneidad de los tratamientos en las nuevas evidencias. **Conclusión:** a pesar de los resultados prometedores, estos aún son inconclusos e insuficientes para fundamentar una recomendación clínica. Se requieren más estudios futuros con metodologías rigurosas y muestras más amplias para confirmar la eficacia del *Cannabis* en el tratamiento de este trastorno.

Descriptores: *Cannabis* sativa; Síndrome de Tourette; Tratamiento; Marihuana medicinal.

INTRODUÇÃO

O transtorno de tique já é conhecido desde o século XIX, sendo que uma das primeiras descrições sobre essa patologia foi realizada em 1881 no *Journal of Nervous and Mental Disease*, o qual relatava alguns pacientes que sofriam de “contrações”. Ocasionalmente, tal relato não só chamou a atenção de George Gilles de la Tourette como também o indagou a pesquisar mais sobre esses acometimentos, fato esse, contribuinte para a observação e descrição dos aspectos sintomatológicos característicos desta doença, a qual atualmente é reconhecida em todo o mundo como a Síndrome de Tourette (ST)⁽¹⁾.

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a síndrome de Tourette é um distúrbio neuropsiquiátrico caracterizado pela presença de tiques involuntários, que podem afetar gravemente a qualidade de vida. O distúrbio é uma das quatro categorias de tique, sendo este em ordem hierárquica o que causa maior grau de acometimento, seguido de transtorno de tique motor ou vocal crônico, transtorno transitório e transtorno de tique especificado ou não especificado. Para tal, caracteriza-se como tique um movimento motor ou vocal repentino, rápido, recorrente, não ritmado e estereotipado podendo ser dividido em simples ou complexo⁽²⁾.

O American Psychiatric Association² ainda traz que os tiques simples são mais breves e incluem piscar de olhos, encolher ombros, estender extremidades além de, limpar a garganta, fungar ou produzir sons guturais. Adicionalmente, tiques complexos rotineiramente duram mais tempo por incluírem uma combinação de tiques simples, como viradas simultâneas da cabeça. Concomitantemente a isso tem-se a copropraxia (gesto sexual ou obsceno semelhante a tique), ecopraxia (imitação dos movimentos de outra pessoa lembrando tique), palilalia (repetição das próprias palavras ou sons), ecolalia (repetição da última frase ou palavra ouvida) e coprolalia (fala de palavrões ou calúnias religiosas, étnicas ou raciais).

Essa patologia apresenta uma prevalência mundial em torno de 1% e é ampla entre crianças, há relatos com prevalência de 47% em pré-escolares e 11-20% nas crianças em idade escolar. A proporção entre os sexos mostra uma predominância no sexo masculino de 3:1, e em análise da hereditariedade, 38% das crianças com transtornos de tique têm pais com tiques⁽³⁾. Adicionalmente, considerando crianças e adolescentes, foi relatada uma prevalência variando de 0,52% a 0,77% e se considerar somente homens há um aumento de 1,06%⁽⁴⁾.

O diagnóstico é essencialmente clínico, e o DSM-5 avalia como Transtorno de Tourette pacientes que apresentam tanto tique motor quanto vocal persistentes por mais de um ano, e os

quais iniciaram antes dos 18 anos de idade e não atribuídos ao uso de alguma substância tóxica como por exemplo, a cocaína. Atualmente utiliza-se a Escala Global de Gravidade de Tic de Yale (YGTSS), a qual apresenta uma pontuação máxima de 100 pontos, sendo esses distribuídos em duas etapas. Na primeira etapa, têm-se a YGTSS Tic Score (YGTSS-TS) quantificando tiques motores e fônicos na semana anterior ao exame, tendo cada seção uma pontuação de 0 até 5 pontos, podendo totalizar 50; adicionalmente, a segunda etapa é a YGTSS Impairment (YGTSS-I) usada para descrever como a ST impacta na qualidade de vida do paciente, recebendo uma pontuação de 0 a 50. A soma dessas duas etapas para a avaliação da gravidade dos sintomas é usada pelos médicos por ser um instrumento padrão ouro de classificação, desta maneira tem-se maior especificidade no diagnóstico e na definição do tratamento mais adequado para o paciente⁽⁵⁾.

Por não ser totalmente compreendida a neurobiologia da ST, ainda pairam dúvidas sobre a etiologia, porém já se tem conhecimento de que se manifesta, sobretudo, devido a uma hiperexcitabilidade no córtex motor, portanto, a fisiopatologia repercute envolvendo uma disfunção nos sistemas córtico-estriado-tálamo-corticais⁽⁶⁾. Além da presença de um sentido premonitório antecedente às crises, sabe-se que os tiques podem ser exacerbados pelo estresse e a fadiga, sendo assim, é importante analisar a natureza dessas vias multifacetadas dos neurotransmissores presentes no distúrbio⁽⁷⁾.

De acordo com as diretrizes clínicas europeias para Síndrome de Tourette e outros transtornos de tiques de 2022, o tratamento considerado como primeira linha para ST é a intervenção psicológica, como o Treinamento de reversão de hábitos (TRH) e intervenção comportamental abrangente para tiques (CBIT) (do inglês, *Comprehensive Behavioral Intervention for Tics*). Todavia, devido ao tempo e esforço necessário para se obter resultados nem sempre essa abordagem é aplicada. Em pacientes os quais precisam de uma intervenção mais rápida, utiliza-se da terapia farmacológica, pois os efeitos podem ser observados já nos primeiros dias de uso da medicação, enquanto a terapia comportamental, na maioria dos casos, demora semanas para começar a surtir algum efeito⁽⁸⁾.

Roessner et al.⁽⁸⁾ ainda apresenta que os compostos utilizados atualmente trazem uma expectativa de redução dos tiques em 50%, ainda que, alguns pacientes possam apresentar redução de 90%, outros não sentem nenhuma melhora. As classes mais utilizadas, são os agentes bloqueadores de dopamina, os antipsicóticos de primeira e segunda geração, sendo o preferido o Aripiprazol, além de várias outras classes estudadas. A recomendação pela Sociedade Europeia para o Estudo da Síndrome de Tourette (ESSTS), é a administração em doses baixas no início do tratamento, aumentando-as de forma gradativa; apesar de, as dosagens dos medicamento usados em “off-label” serem as menores possíveis, ainda sim, podem ser observados vários efeitos adversos

bem conhecidos como; ganho de peso, níveis elevados de prolactina, distúrbios de movimento induzidos por medicamentos e sedação, além de efeitos na pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma⁽⁹⁾.

Devido ao exposto em relação aos sintomas adversos, tem-se buscado novas alternativas com efeitos eficazes e menos indesejáveis para a ST e suas especificidades. Uma proposta promissora para tal, é o uso da *Cannabis* Medicinal (CM), cujo alguns pesquisadores, como Anis et al.⁽⁵⁾, apoiam o uso da substância como uma provável nova forma de tratamento viável, a depender do modo de administração. Visto essa possibilidade terapêutica envolvendo a famosa planta *Cannabis*, a qual os estudos mais relevantes são recentes, principalmente em relação a uma doença que pode ser incapacitante como Tourette e, ao mesmo tempo, em contrapartida aos tabus enfrentados hoje no Brasil, tem-se o problema foco da seguinte pesquisa: o uso do CM é eficaz para o tratamento de Tourette?

Tais compostos ganharam notoriedade com a popularização dos medicamentos à base de *Cannabis* em 1840 na Europa, para fins alternativos ao tratamento convencional. Assim também evidenciou a tentativa de uso próprio deliberado de substratos como a maconha (ou marijuana), termo referente a partes da planta *Cannabis sativa* contendo, dentre outras substâncias, quantias consideráveis de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)⁽¹⁰⁾. Além disso, no contexto da ST, a primeira relação advém de estudos de casos ilegalmente conduzidos de pacientes resistentes que reportaram melhorias em amplo espectro dos sintomas, como os tiques, após uso de 0,5 a 2 cigarros de *Cannabis* por dia, em 1988⁽¹¹⁾.

O Brasil segue uma tendência internacional crescente ao incorporar os canabinóides no tratamento de diversas condições clínicas. Recentemente, o Sistema Único de Saúde (SUS), com o apoio do governo do estado de São Paulo, tem buscado viabilizar soluções medicamentosas baseadas na *Cannabis* para doenças com indicação crescente de uso desses compostos. O governo paulista tem se empenhado na avaliação dos parâmetros terapêuticos da *Cannabis*, incluindo eficácia, dosagem segura e outros critérios relevantes. Esses aspectos estão sendo analisados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com foco no tratamento de condições como as epilepsias infantis e na adolescência, incluindo as síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e o Complexo de Esclerose Tuberosa, que demonstram resistência às terapias convencionais de primeira linha, conforme o Art. 1º da Resolução CFM nº 2.324/2022⁽¹²⁾.

A análise desses tratamentos tem o potencial de gerar resultados promissores, ampliando as perspectivas de intervenção para a Síndrome de Tourette que também apresenta resistência as terapias preconizadas atualmente. É possível, caso coletadas evidências robustas da correlação

Cannabis-doença, um medicamento gratuito aprovado como tratamento dessas síndromes incluindo Tourette.

Logo, saber sobre a *Cannabis* é crítico para as propostas medicamentosas, com os benefícios e riscos. Também é válido o esclarecimento dos custos para o sistema de saúde e disponibilidade ao paciente, a dosagem e padronização da prescrição para controle clínico e familiarização dos médicos, o conhecimento e promoção à saúde mediante a conscientização; pelas equipes de saúde nos mais diversos âmbitos de atendimento; dos pacientes, pais e familiares que buscam um escape terapêutico do tradicional ou que já praticam automedicação^(10,13,14).

Tal esclarecimento consiste na confirmação esperada da resposta sobre a eficiência da CM para o tratamento da ST, sendo possível a relação positiva entre os fatores ou nula (inexistência de causalidade entre os eventos), possibilitando a produção ou não de fármacos com essa base respectivamente. Ademais, deve-se conhecer se o perfil de eventos adversos é mais favorável se comparado aos tratamentos vigentes e para quais grupos se aplica, indicando o potencial desses fármacos em se tornar tratamento amplo ou apenas restrito a certas amostragens.

MÉTODOS

O estudo realizado consiste em uma revisão integrativa da literatura científica nas bases de dados: LILACS, PubMed, SciELO, MedLine e Science Direct que sustentaram a pesquisa com a utilização de termos independentes previamente estabelecidos e selecionados no Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine: “*Cannabis*”, “*Cannabidiol*” ligados ao termo “*Tourette Syndrome*” pelo operador booleano “AND”. Para a plataforma SciELO foram usados os descritores verificados no DECS (Descritores em Ciências da Saúde): “*Síndrome de Tourette*”, “*Cannabis*”, “*Canabidiol*”. Após a seleção, os artigos foram importados para a ferramenta Parsifal usando o protocolo de Revisão Sistemática da Literatura (RSL) disponível. Em seguida, os artigos foram exportados para a ferramenta Orange Data Mining para se efetuar a mineração de texto considerando título, palavras-chave e abstract dos artigos selecionados. Ainda nessa fase, foram filtrados e selecionados os artigos que fizeram parte da inclusão e exclusão definidos no protocolo da RSL, além de descartados os artigos pagos.

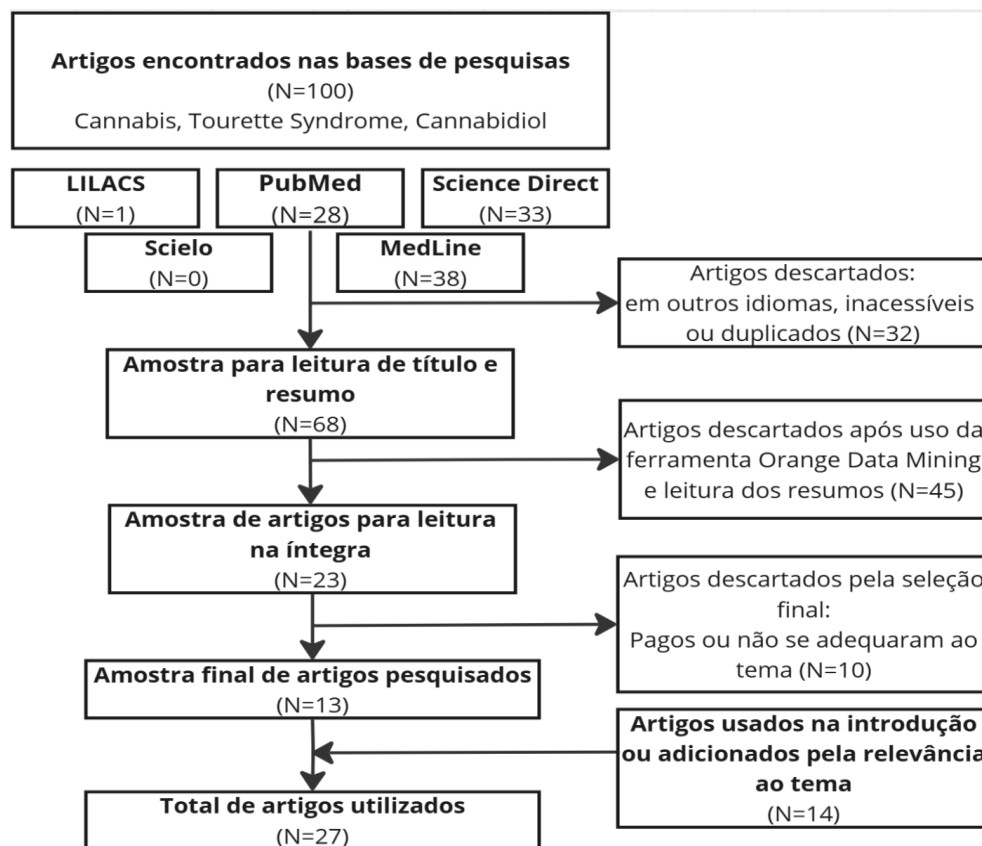
A busca foi feita no período de maio de 2024 a setembro de 2024 e foram incluídos no estudo, artigos científicos, indexados que tenham sido publicados nos últimos 5 anos (2019-2024) e que tenham sido disponibilizados gratuitamente na íntegra em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Foram excluídos das buscas os artigos duplicados, que não atendiam o objetivo do estudo, editoriais, anais de congressos ou publicados há mais de 5 anos. Além dos artigos, houve

utilização de literatura referente à área da saúde: DSM-5 e o uso da Resolução CFM nº 2.324, de 11 de outubro de 2022.

RESULTADOS

A busca dos artigos utilizando as palavras-chave “*Cannabis*”, “*Cannabidiol*” ligados ao termo “*Tourette Syndrome*” e seus correspondentes DECs resultou em 28 artigos na plataforma PubMed, 1 artigo na LILACS, 38 artigos na MedLine, 33 artigos na plataforma Science Direct e 0 artigos na plataforma Scielo. Dentre os 100 artigos, 32 foram retirados por duplicidade entre as plataformas ou por não se enquadrar no critério de idioma ou incapacidade de acessá-los na íntegra, 45 artigos foram retirados por não abordarem o tema proposto do estudo após análise via mineração de dados pela ferramenta Orange Data Mining e leitura do resumo; destes 23 restantes lidos na íntegra, 10 foram descartados por não serem artigos de acesso gratuito ou cujo tema Síndrome de Tourette e *Cannabis* não foi o foco principal, apesar de tratarem sobre o uso da *Cannabis* em outras patologias, e portanto, não atenderam ao objetivo do estudo. Além disso, foram incluídos 14 artigos adicionais, os quais foram incorporados à introdução por sua contribuição direta à contextualização teórica do tema ou à discussão, devido à sua relevância e às evidências complementares que oferecem à análise proposta. Assim, um total de 27 artigos foi selecionado para leitura integral, elaboração e citação nesta revisão (Figura 1), dos quais 13 foram utilizados na construção da discussão apresentada (Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma



Fonte: Os autores.

Tabela 1. Artigos Analisados

Artigo	Ano	Autor Principal	Metodologia	Conclusões
The CANNA-TICS study protocol: A randomized multi-center double-blind placebo controlled trial to demonstrate the efficacy and safety of nabiximols in the treatment of adults with chronic tic disorders (N=97).	2020	JAKUBO VSKI, Ewgeni et al.	Protocolo para realização do primeiro grande estudo multicentro, randomizado, duplo-cego, placebo versus controle em fase IIIB, que envolve 97 pacientes adultos com transtorno de tics crônico na Alemanha	O estudo é um protocolo o qual foi colocado em prática durante 13 semanas sob denominação de CANNA-TICS.
A phase-2 pilot study of a therapeutic combination of 89-	2021	BLOCH, Michael H. et al.	Ensaio não controlado realizado durante 12	O estudo se mostrou promissor devido a

tetrahydracannabinol and palmitoylethanolamide for adults with Tourette's syndrome (N=16).

semanas em 16 adultos com ST para verificar a eficácia do composto THX-110, o qual é uma combinação de Δ^9 -tetrahidracanabinol (Δ^9 -THC) e palmitoiletanolamida (PEA), derivados da *Cannabis*.

redução em torno de 20% dos tiques ou então uma diminuição cerca de 7 pontos na YGTSS, porém se faz necessário ensaios randomizados duplo-cego controlado por placebo para avaliar melhor a eficácia do tratamento com THX-110.

Tic reduction in adult-onset Gilles de la Tourette syndrome using as required nabiximols spray (N=1).

2021

Schwittay, Maximilian A et al.

Relato de caso de um homem de 25 anos que apresentou tiques motores e fônicos estigmatizantes após cessação do uso diário de Cannabis.

A aplicação bucal de três doses em intervalos de 15 minutos resultou em diminuição dramática da expressão dos sintomas. A sensação premonitória desapareceu e a intensidade dos tiques motores e fônicos foi reduzida claramente.

Potential impact of COVID-19 on ongoing clinical trials: a simulation study with the neurological Yale Global Tic Severity Scale based on the CANNA-TICS study

2021

LASCH, Florian et al.

Estudo de simulação para avaliar o efeito da pandemia da COVID-19 sobre o potencial de ensaios clínicos, em especial CANNA-TICS e como os estudos poderiam ser ajustados.

É possível que o potencial do estudo possa ser afetado pela pandemia proporcionalmente à frequência das intercorrências, mas que um aumento do número da amostra deve ser contrastada com o aumento proporcional da complexidade.

Monoacylglycerol lipase inhibition in Tourette syndrome: A 12-week,

2021

MÜLLER-VAHL, Kirsten R. et al.

Ensaio Clínico randomizado fase 2, duplo cego, usando

Não houve evidência de que o Lu AG06466 é eficaz para controle e supressão de tics.

randomized, controlled study (N=49).			inibidor de monoacilglicerol lipase Lu AG06466 versus placebo em 49 adultos com ST moderado a grave durante 12 semanas.	
European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement.	2022	MÜLLER-VAHL, Kirsten R. et al.	Resumo das novas Diretrizes Europeias para a Síndrome de Tourette publicadas no periódico ECAP para avaliação e tratamento.	O uso dos compostos da CM como indicação de tratamento é equivalente à indicação da Estimulação Cerebral Profunda.
European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part I: assessment	2022	SZEJKO, Natalia et al	Revisão bibliográfica de artigos de tiques e ST após as primeiras diretrizes clínicas europeias entre janeiro de 2011 e maio de 2021	A ST tem uma apresentação variada e heterogênea, sendo necessário avaliações e investigações clínicas relevantes para designar o correto fenótipo dos tiques.
Medical Cannabis for Gilles de la Tourette syndrome: an open-label prospective study (N=18).	2022	ANIS, Saar et al.	Estudo prospectivo aberto iniciado em 18 pacientes adultos com ST tratados com CM e avaliados após 4 e 12 semanas.	A administração da CM através do fumo apresentou boa eficácia em pacientes adultos com ST porém apresenta alta taxa de efeitos colaterais cognitivos e psiquiátricos que precisam ser monitorados.
Endocannabinoid modulation using monoacylglycerol lipase inhibition in Tourette syndrome:	2022	MÜLLER-VAHL, Kirsten R. et al.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 20 adultos	O tratamento com o composto Lu AG06466 utilizado em doses únicas apresentou uma redução significativa

a phase 1 randomized, placebo-controlled study (N=20).			diagnosticados com ST que comparou o uso de 40mg de Lu AG06466 (inibidor seletivo de lipase monoacilglicerol) versus placebo em uma única dose em jejum, tendo os efeitos sobre os tiques avaliados em diferentes escalas.	na pontuação da YGTSS e também uma redução nos impulsos premonitórios em comparação ao placebo.
<i>Cannabis</i> -based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome	2022	SZEJKO, Natália et al.	Artigo de revisão feito em Julho de 2021 que busca comparar os mais diversos estudos presentes sobre <i>Cannabis</i> e ST.	Faltam dados robustos de ECR, com resultados conflitantes de estudos menores. Considerou também a <i>Cannabis</i> medicinal como segura e bem tolerada.
Tetrahydrocannabinol and cannabidiol in Tourette syndrome (N=22).	2023	MOSLEY, Philip E. et al.	Ensaio duplo-cego cruzado com 22 participantes acompanhados por 6 semanas em uso de óleo contendo 1:1 THC e CBD seguido de 4 semanas de espera e por fim mais 6 semanas com placebo, ou vice-versa	Sugeriu que o tratamento oral 1:1 de THC e CBD é efetivo e comparável a agentes antipsicóticos para tics e comorbidades psiquiátricas relacionadas com ST severa.
CANNA-TICS: Efficacy and safety of oral treatment with nabiximols in adults with chronic tic disorders – Results of a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled,	2023	MÜLLER-VAHL, KIRSTE N R et al.	Primeiro grande estudo multicentro, randomizado, duplo-cego, placebo versus controle em fase IIIB, que envolve 97 pacientes adultos com transtorno de tics crônico na Alemanha	A superioridade do nabiximol não pôde ser formalmente demonstrada. Foram observadas tendências substanciais para melhorias de tiques, depressão e qualidade de vida em subgrupos.

phase IIIb
superiority study
(N=97).

Efficacy of <i>Cannabis</i> -based medicine in the treatment of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis	2024	SERAG, Ibrahim et al.	Revisão sistemática com metanálise feita em 2022 que incluiu 3 ensaios clínicos e 6 coortes, resultando em 401 pacientes que investigaram a eficiência da CM para TS	Sugere resultados favoráveis e potencialmente eficazes com CBM na redução da gravidade de tiques e impulsos premonitórios.
---	------	-----------------------------	---	--

Fonte: Os autores.

DISCUSSÃO

Primeiramente, delimitou-se que *Cannabis*, termo genérico para plantas e produtos feitos de *Cannabis sativa*, *Cannabis Indica* e *Cannabis Ruderalis*, compreende plantas anuais originárias da Ásia Central, consideradas como umas das mais antigas plantas para uso medicinal, com seu uso especulado a 10.000 anos atrás por diversas populações. Seu composto ativo deriva da excreção e acúmulo de uma resina pegajosa contendo mais de 554 substâncias, destas principalmente canabinóides e terpenos^(10,15).

Canabinóides são compostos graxos típicos da planta *Cannabis*, entretanto alguns além de presentes em outras plantas também são produzidos pelo próprio organismo, assim chamados endocanabinóides como N-araquidonoiletanoamina conhecido também por anandamida, fabricado como nabilone, canabinoide sintético medicinal registrado⁽¹⁵⁾. Desses, os dois principais são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), mais abundante e produtor de efeitos psicoativos eufóricos modificadores do humor; consciência; comportamento; memória e apetite; além de sedação, e o canabidiol (CBD), segundo mais abundante e regulador de fatores como ansiedade, depressão, náusea, vômito e dor⁽¹⁰⁾.

Dentre todas as substâncias da *Cannabis* mais de 100 quimiotipos diferentes de canabinóides podem ser prescritos através das diferentes combinação de THC e CBD, porém não se sabe muito sobre a utilização de outros ingredientes além dos canabinóides para o “efeito entourage” que seria uma potencialização do efeito terapêutico do THC e CBD combinados, a exemplo o THX-110, composto feito de uma dose máxima de 10mg Δ9 -tetrahidracannabinol (Δ9 -

THC) e 800mg de palmitoiletanolamida (PEA) que parece apresentar benefícios para a redução dos tiques da ST^(16,17).

Ainda que não completamente compreendidos, THC e CBD desenvolvem seus efeitos através do importante sistema endocanabinoide (SEC) regulador de neurotransmissores em quase todos os sistemas do corpo humano. Isso pois esses canabinóides interagem via receptores chamados de CB1 (*cannabinoid receptor 1*) e CB2 (*cannabinoid receptor 2*), cuja ativação resulta na inibição da secreção do neurotransmissor local (noradrenalina, acetilcolina, GABA, serotonina, glutamato e dopamina) via cascata de proteína-G⁽¹⁸⁾.

Concordante a isso, a principal hipótese de psicoatividade, mudança social e função motora do THC relaciona-se com a ativação direta do receptor CB1 presente em sua maioria no sistema nervoso central, particularmente nos gânglios da base, assim sugerindo controle motor pelo sistema endocanabinoide. A ativação de CB2, posteriormente identificado em macrófagos no baço, compõe primordialmente papel imunomodulador além da presença no sistema nervoso periférico⁽¹⁹⁾.

Hoje, acredita-se que a distribuição e a quantidade dos receptores são mais abrangentes, com receptor CB2 presente nas células da glia e outros tipos pertencentes ao SEC como receptor acoplado à proteína G 18 (GPR18), GPR55, GPR119 e receptor vaniloide transitório subtipo 1 (TRPV1). Logo, em um distúrbio no sistema endocanabinoide, como importante neuromodulador, poderia ser especulada uma disfunção dos neurotransmissores dopaminérgicos e aparecimento subsequente dos tiques da síndrome de Tourette⁽¹¹⁾.

O CBD não é psicoativo e não ativa diretamente o receptor CB2, no entanto tem múltiplos alvos moleculares e é capaz de inibir a enzima hidrolase de amida de ácido graxo (FAAH) a qual degrada anandamida, assim com o aumento do endocanabinóide circulante e ligação ao CB1, o sistema pode ser ativado indiretamente^(17,19).

Os transmissores lipídicos anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), principais ligantes endógenos do SEC, realizam feedback nos receptores CB1 pré-sinápticos para atenuar a transmissão. Uma estratégia alternativa para ativar esses receptores no sistema nervoso central é bloquear a degradação do 2-AG, inibindo a enzima monoacilglicerol lipase (MAGL). Em condições normais, o 2-AG é liberado conforme necessário, ativando o CB1 como um 'freio' no sistema. Diferente dos exocanabinoides, que ativam o CB1 de forma constante, a inibição da MAGL resulta em sinalização prolongada do 2-AG apenas nas sinapses ativas. Uma única dose do composto Lu AG06466 mostrou a primeira evidência clínica de um efeito positivo de inibir seletivamente a MAGL no tratamento de tiques e impulsos premonitórios em pacientes adultos com ST⁽²⁰⁾.

Tamanho da amostra

Embora os ensaios clínicos existentes sobre o uso da *Cannabis* medicinal no tratamento da Síndrome de Tourette forneçam dados promissores, o tamanho reduzido das amostras limita significativamente a generalização dos resultados. A maioria dos estudos incluídos até o momento envolve populações pequenas, com número de participantes variando entre 16 e 22 indivíduos, o que impacta diretamente no poder estatístico e na confiabilidade dos achados. Estudos com amostras pequenas estão mais sujeitos a viés de seleção, variações individuais expressivas e menor controle sobre fatores de confusão, o que dificulta a extrapolação para a população geral de pacientes com a síndrome.

Apesar disso, esforços recentes têm ampliado o escopo populacional das pesquisas. O estudo CANNA-TICS, conduzido por Müller-Vahl et al.⁽²¹⁾, incluiu 97 pacientes, representando o maior ensaio clínico randomizado disponível até o momento sobre o uso de nabiximols, um extrato padronizado de *Cannabis*. Ainda assim, mesmo este número é considerado modesto frente à complexidade clínica da Síndrome de Tourette e à variabilidade da resposta terapêutica à *Cannabis*. Adicionalmente, a meta-análise de Serag et al.⁽²²⁾, com 53 pacientes, e Müller-Vahl et al.⁽²³⁾ em seu estudo de fase 2 com o composto Lu AG06466 (n=49), também demonstram avanços na tentativa de consolidar uma base de evidência mais robusta, porém ainda insuficiente para conclusões definitivas.

Portanto, a literatura atual carece de ensaios clínicos com amostras maiores, multicêntricos e com delineamentos rigorosos, que possam confirmar a eficácia e segurança da *Cannabis* medicinal em diferentes subgrupos de pacientes com Tourette. A ampliação do tamanho das amostras é fundamental para alcançar nível de evidência suficiente que fundamente futuras recomendações clínicas e políticas públicas.

Posologia

Em relação ao uso prático do Lu AG06466, os dois artigos encontrados foram ensaios clínicos randomizados duplo-cego, um em estágio 1b de Müller-Vahl et al.⁽²⁰⁾ e outro em estágio 2 por Müller-Vahl et al.⁽²³⁾, estes evidenciaram um dilema sobre as posologias a medida que a tolerabilidade aos 40 mg do composto, aplicados em dose única no primeiro estudo, não se repetiu no segundo em que a dose alvo de 40mg, escalonada durante 35 dias, não foi alcançada por $\frac{3}{4}$ dos pacientes.

Este problema também foi verificado pela falta de unanimidade com as formas de uso que variam desde sprays bucais, óleo oral, vaporizado, brotos secos defumados até o uso da própria *Cannabis sativa*, este último com 43 compostos medicinais em dosagens variadas que favorece a

heterogeneidade dos agrupamentos observados⁽²²⁾. A proporção usada no geral de THC e CBD foi de 1:1 variados com ambos na dose de 2 mg até 32 mg de THC e 30 mg de CBD máximo diário, como planejado no estudo CANNA-TICS⁽²⁴⁾. No entanto, todos os estudos concordaram em ajustar a dose ou ainda aplicar à noite, como na combinação Δ 9-tetrahidracanabinol (Δ 9-THC) e 800mg de palmitoiletanolamida (PEA) no composto denominado THX-110 por Bloch et al.⁽¹⁶⁾, fator que conferiu bom controle dos efeitos adversos.

Desfecho

Em relação aos desfechos, o endpoint mais usado foi a diminuição do escore YGTSS-TTS, seguido pelos secundários Escala de Desejo Premonitório por Tics (PUTS), Questionário de Tiques para Adultos (ATQ), Impressão Clínica Global (CGI), Escala de Qualidade de Vida na Síndrome de Tourette (GTS-QoL), Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) entre outros. O tempo total necessário para avaliação e observação dos endpoints variou de 8 a 15 semanas, com os estudos que intercalaram placebo e intervenção de Müller-Vahl et al.⁽²⁰⁾ e Mosley et al.⁽²⁵⁾ estimando um tempo de wash out necessário de até 3 ou 4 semanas respectivamente.

Na maioria dos escores, os resultados dos estudos com amostras menores indicaram resultados promissores da medicina baseada em *Cannabis* para manejo da Síndrome de Tourette. Seguindo o relato de Schwittay et al.⁽¹⁸⁾, cujo paciente relatou melhora na intensidade dos tiques motores e fônicos pela redução do YGTSS, os estudos de Anis et al.⁽⁵⁾, Müller-Vahl et al.⁽²⁰⁾ e Mosley et al.⁽²⁵⁾ também apresentaram a mesma conclusão. Apenas a análise com THX-110 não indicou melhora nos impulsos premonitórios.

Em relação ao inibidor de seletivo de lipase monoacilglicerol, o desfecho primário de redução do YGTSS-TSS pretendido não foi atingido e a diferença favoreceu o grupo placebo em 3,0 (0,1 a 5,9) ($p=0,043$), além dos efeitos de redução existentes serem menores do que previsto na fase 1b. Esse mesmo Lu AG06466 também não teve diferença significativa nos outros desfechos secundários pelo YGTSS, ATQ, PUTS, GTL-QoL, CGI e escores avaliativos para doença de déficit de atenção ou hiperatividade⁽²⁰⁾.

O nabiximol também apresentou resultado desfavorável ao não demonstrar superioridade em relação ao grupo placebo para o desfecho primário de melhora em 25% no YGTSS-TTS, mas favoreceu numericamente a efetividade em outros desfechos secundários, sobretudo em alguns subgrupos como os homens (diferença média ajustada em -1.89 [IC 95% -3.69 a -0.10; $p=0.04$]) e os pacientes com tiques mais graves no início do estudo (YGTSS-TTS ≥ 28) (diferença média ajustada de -2.06 [IC 95% -4.08 a -0.05; $p=0.04$]). É válido destacar que o estudo apresentou diferença, por mais que não significativa, entre os grupos placebo e intervenção que evidenciaram

tendências claras para melhoria de qualidade de vida pelo GTS-Qol, pontuação ATQ, depressão e YGTSS em outros subgrupos, assim corrobora com os dados anteriores sobre o medicamento ser eficaz na Síndrome de Tourette.

Em relação às doenças concomitantes mais prevalentes, o nabiximol, Lu AG06466 e o THX-110 não apresentaram diferença significativa em relação a TDAH, TOC, depressão e ansiedade. Por outro lado, Mosley et al.⁽²⁵⁾ ao usar THC e CBD 1:1 em dose alvo de 20 mg cada em óleo, também não demonstrou diferença para depressão e TDAH, mas relatou melhora para TOC e ansiedade.

Efeitos colaterais

Os compostos derivados da CM não apresentaram, no geral, efeitos colaterais considerados graves na maioria da população que justificasse a descontinuação do tratamento. Os efeitos adversos (EA) leves foram resolvidos com uma diminuição da dose ou até mesmo na forma de administração do fármaco, dentre eles Bloch et al.⁽¹⁶⁾ que utilizaram THX-110 apresentam sedação em 100% da amostra, boca seca em 94%, e tontura em 81%. Anis et al.⁽⁵⁾ relataram os mesmos efeitos com THC e CBD em diferentes proporções, porém seis vezes foram relatadas alterações cognitivas em indivíduos isolados que incluíram percepção de tempo alterada, orientação visuoespacial, atenção, confusão, velocidade de processamento além de relatos de ansiedade secundária ao uso da *Cannabis* e ataques de pânico. Para Mosley et al.⁽²⁵⁾ o uso THC e CBD no período de tratamento trouxe lentidão mental, lapsos de memória e baixa concentração, além de um efeito comum de cefaléia na população do placebo. O paciente de Schwittay et al.⁽¹⁸⁾ ao utilizar o Nabiximol em Spray não relatou nenhum efeito colateral relevante e sim uma sensação de alegria e relaxamento.

Ainda, no estudo do composto Lu AG06466 de Müller-Vahl et al.⁽²⁰⁾ no geral, uma única dose foi bem tolerada, os efeitos mais relatados foram dor de cabeça, sonolência e fadiga, sendo efeitos breves e de fácil resolução. No entanto no estudo fase 2 deste composto Müller-Vahl et al.⁽²³⁾ incluíram, como efeito colateral distúrbio de atenção, nasofaringite, parestesia, tontura, vertigem, boca seca e hiperidrose, além de efeitos mais severos relatados durante a fase duplo-cego como calafrios, estado de confusão, cólica renal e lesão de menisco por 3 pacientes. Não houve mortes ou fatalidades. O tratamento foi considerado seguro, mas tende a ser de baixa tolerabilidade em relação à taxa prevista no estudo anterior para efeito clínico.

No estudo CANNA-TICS de Müller-Vahl et al.⁽²¹⁾ uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo nabiximols apresentou pelo menos um efeito adverso em comparação ao grupo placebo (95,3% vs. 78,8%, $p=0,03$). Todos os efeitos colaterais condizem com os efeitos já conhecidos do uso do composto. Embora os EAs tenham sido comuns no grupo nabiximols e

tenham sido relatados por 95% dos pacientes neste grupo, o medicamento foi bem tolerado na maioria dos pacientes. Entretanto, apenas um participante apresentou piora temporal dos tiques por causa de transtornos psiquiátricos, mas se recuperou completamente, 5 pacientes descontinuaram o tratamento devido a efeitos colaterais e 3 a 9% tiveram efeitos colaterais severos. Nenhum paciente morreu e nenhum paciente sofreu danos permanentes.

Limitações

As limitações apresentadas variaram de estudo para estudo, porém o fato das amostras terem um baixo número evidencia uma dificuldade comum que altera a qualidade dos dados e traz uma limitação importante para o conteúdo apresentado. Analisando isso os estudos de Bloch et al.⁽¹⁶⁾ não puderam determinar a segurança no composto THX-110 para o uso terapêutico, em contraponto Müller-Vahl et al.⁽²³⁾ consideraram a amostra com significância estatística, mesmo com efeito menor que o esperado possivelmente devido a subdosagem de $\frac{3}{4}$ dos pacientes, os quais precisaram diminuir a dose devido a tolerabilidade.

Outras limitações apresentadas foram um método avaliativo vulnerável e uma dose eficaz de difícil mensuração, devido a variação na posologia e biodisponibilidade⁵. A posteriori, no estudo de Müller-Vahl et al.⁽²⁰⁾ foi necessária a hospitalização dos pacientes antes da aplicação do composto, fator esse que acreditaram ter aumentado a suscetibilidade ao estresse e concomitantemente corroborou para o aumento de tics. Já para Mosley et al.⁽²⁵⁾ houve resquícios da combinação THC:CBD após a fase de aplicação que podem ter subestimado os efeitos verdadeiros do fármaco na fase placebo.

No estudo de maior potência recente CANNA-TICS, as limitações se concentraram em altas taxas de abandono (19,4%), desmascaramento e redução do poder geral do estudo em detectar uma diferença entre nabiximols e placebo, pois a taxa de resposta no grupo placebo foi superestimada⁽²¹⁾. Concomitantemente a realização desse trabalho, a pandemia da COVID-19 teve seu início e possivelmente impactou a discrepância na avaliação e quantificação de tiques, devido a alteração para avaliação em domicílio no contexto do estudo CANNA-TICS poder influenciar o pesquisador e o pesquisado. Logo, o pesquisador pode ter dificuldade na caracterização dos sintomas em uma telechamada e assim alterar os parâmetros do estudo, ao mesmo tempo que o paciente pode mudar seu comportamento pela ausência física do pesquisador, ambientação caseira da chamada ou mudança na frequência e na importância dos tiques na vida diária⁽²⁶⁾. Isso corrobora com a diretriz europeia ao aconselhar a avaliação da grande flutuabilidade dos sintomas ao longo do tempo mediante combinação da observação direta em diferentes ambientes, coleta de dados de vídeo e dados multi-informantes⁽²⁷⁾.

CONCLUSÃO

Os artigos estudados demonstraram que o mecanismo do sistema canabinóide é muito importante e está presente em várias partes do organismo humano de tal forma que ainda é recente as descobertas dos sítios de ação e os fatores que influenciam esse sistema, demonstrando assim muitas dúvidas cujas respostas podem auxiliar para o tratamento da síndrome de Tourette.

Os ensaios clínicos analisados apresentaram resultados variáveis quanto à eficácia dos derivados da *Cannabis* na redução dos tiques motores e fônicos. O composto THX-110, contendo Δ^9 -THC e palmitoiletanolamida (PEA), demonstrou potencial terapêutico na diminuição dos sintomas da ST, embora sem consenso robusto sobre sua eficácia. O inibidor seletivo de monoacilglicerol lipase (Lu AG06466), apesar de apresentar uma base teórica promissora, não atingiu significância estatística no desfecho primário da redução do escore YGTSS-TSS em comparação ao placebo. O uso de nabiximols também não demonstrou superioridade sobre o placebo no desfecho primário, mas evidenciou melhora em subgrupos específicos, como homens e pacientes com tiques mais graves.

Em relação à posologia, observou-se uma grande heterogeneidade nas formas de administração e doses empregadas, o que dificulta a padronização de protocolos terapêuticos e pode ter contribuído para a inconsistência dos resultados clínicos. Além disso, os estudos indicaram que a titulação da dose e a administração noturna podem ser estratégias viáveis para minimizar os efeitos adversos comuns, como sedação, tontura e boca seca. É válido destacar que mesmo a intolerância aos compostos leve alguns pacientes a descontinuar o tratamento, a *Cannabis* medicinal é considerada segura pelo baixo número de eventos adversos moderados a graves.

Dentre as principais limitações dos estudos incluídos, destacam-se o pequeno tamanho amostral, a heterogeneidade metodológica, as altas taxas de abandono e a dificuldade na padronização das doses e vias de administração dos compostos. Além disso, fatores externos, como o impacto da pandemia da COVID-19, podem ter interferido na coleta e análise dos dados.

Dessa forma, a presente revisão sugere que, embora existam evidências novas e promissoras do uso da *Cannabis* e seus derivados para o manejo da ST, os resultados ainda são inconsistentes e insuficientes para fundamentar uma recomendação clínica ampla. Estudos futuros com amostras maiores, maior controle metodológico e padronização das formulações são necessários para elucidar o real papel dos canabinoides no tratamento da Síndrome de Tourette.

É importante destacar que, apesar desta revisão integrativa da literatura se basear em estudos de qualidade e metodologia precisamente descrita, recentes e compostos em sua maioria por revisões, meta-análises e ensaios clínicos, o mesmo contém limitações, principalmente a

incapacidade em alcançar os trabalhos não disponíveis gratuitamente nos bancos de dados buscados.

REFERÊNCIAS

1. Maiola R. Georges Gilles de la Tourette. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(3):459–60.
2. American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Porto Alegre: Artmed; 2014.
3. Nieto-Pico AM, Rueda-Vargas A, Mora-Bautista VM. Trastornos por tics en niños: un caso con retraso diagnóstico. *Ces Med*. 2019;33(2):126–33.
4. Fernández S, Larraguibel Q. Síndrome de Tourette: Tratamiento farmacológico en pacientes pediátricos, una puesta al día. *Rev Chil Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc*. 2020;31(2):91–104.
5. Anis S, Davidov A, Ben-Ari Y, Pellegrino G, Snir Y, Goldstein M, et al. Medical *Cannabis* for Gilles de la Tourette syndrome: An open-label prospective study. *Behav Neurol*. 2022;2022:5141773.
6. Dyke K, Naros G, Hidding U, Rogalewski A, Bäumer T, Dresel C, et al. Effects of single-session cathodal transcranial direct current stimulation on tic symptoms in Tourette's syndrome. *Exp Brain Res*. 2019;237(11):2853–63.
7. Singer HS, Augustine F. Controversies surrounding the pathophysiology of tics. *J Child Neurol*. 2019;34(13):851–62.
8. Roessner V, Hoekstra PJ, Rizzo R, Stern JS, Mathews CA, Porta M, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):403–20.
9. Müller-Vahl KR, Roessner V, Rizzo R, Jakubovski E, Stern JS, Hoekstra PJ, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):377–82.
10. Groh CJ. Medical *Cannabis* and psychiatric disorders: Implications for psychiatric nurses. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2022;28(1):91–103.
11. Szejko N, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. *Cannabis*-based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(1):28–38.
12. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.324, de 11 de outubro de 2022. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF; 2022 Oct 14.
13. Efron D, Taylor K. Medicinal *Cannabis* for paediatric developmental, behavioural and mental health disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(8):5430.

14. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, et al. How effective and safe is medical *Cannabis* as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269:87–105.
15. Klumpers LE, Thacker DL. A brief background on *Cannabis*: From plant to medical indications. *J AOAC Int*. 2019;102(2):412–20.
16. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Brennan BD, Leckman JF, Pittenger C. A phase-2 pilot study of a therapeutic combination of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and palmitoylethanolamide for adults with Tourette's syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2021;33(4):328–36.
17. Müller-Vahl KR. Cannabinoids in the treatment of selected mental illnesses: Practical approach and overview of the literature. *Pharmacopsychiatry*. 2024;57(1):14–23.
18. Schwittay MA, Steinbrecher A, Lobsien E. Tic reduction in adult onset Gilles De La Tourette syndrome using as required Nabiximols spray. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2021;11:30.
19. Aran A, Cayam-Rand D. Medical *Cannabis* in children. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;11(1):e0002.
20. Müller-Vahl KR, Pisarenko A, Jakubovski E, Fremer C, Schürmann M, Kolbe H, et al. Endocannabinoid modulation using monoacylglycerol lipase inhibition in Tourette syndrome: a phase 1 randomized, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(3):148–56.
21. Müller-Vahl KR, Jakubovski E, Schürmann M, Kolbe H, Davies P, Pisarenko A, et al. CANNA-TICS: Efficacy and safety of oral treatment with nabiximols in adults with chronic tic disorders – Results of a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb superiority study. *Psychiatry Res*. 2023;323:115135.
22. Serag I, ElSayed M, Abdelrahman S, Elbarbary M. Efficacy of *Cannabis*-based medicine in the treatment of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(10):1483–93.
23. Müller-Vahl KR, Jakubovski E, Pisarenko A, Fremer C, Kolbe H, Schürmann M, et al. Monoacylglycerol lipase inhibition in Tourette syndrome: a 12-week, randomized, controlled study. *Mov Disord*. 2021;36(10):2413–8.
24. Jakubovski E, Martino D, Müller-Vahl KR. The CANNA-TICS study protocol: a randomized multi-center double-blind placebo controlled trial to demonstrate the efficacy and safety of nabiximols in the treatment of adults with chronic tic disorders. *Front Psychiatry*. 2020;11:575826.
25. Mosley PE, Herbert A, Malpas G, Dwyer J, Martin JH. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol in Tourette syndrome. *NEJM Evid*. 2023;2(9):EVIDoa2300012.
26. Lasch F, Trottmann M, Goetz S, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. Potential impact of COVID-19 on ongoing clinical trials: a simulation study with the neurological Yale Global Tic Severity Scale based on the CANNA-TICS study. *Pharm Stat*. 2021;20(3):675–91.

27. Szejko N, Roessner V, Rizzo R, Jakubovski E, Hoekstra PJ, Müller-Vahl KR. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):383–402.