

USO DE CANABINOIDES MODULA O PERFIL SECRETÓRIO DE CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

CANNABINOID USE MODULATE THE SECRETORY PROFILE OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN INDIVIDUALS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

EL USO DE CANNABINOIDES MODULA EL PERFIL SECRETOR DE LA CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS EM PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS¹

Rodrigo Gentil Miquilino de Oliveira
Isabela Camporioni Stacanelli
Luís Fernando Guimarães
Mariléia Chaves Andrade
Waldemar de Paula Júnior

RESUMO: A esclerose múltipla permanece como uma importante doença neuroinflamatória crônica, marcada por desregulação imunológica e produção de mediadores inflamatórios que contribuem para a progressão do dano neurológico. Nesse contexto, os canabinoides, derivados da *cannabis sativa*, têm despertado interesse pelo seu potencial imunomodulador através de alterações da secreção de citocinas, o que poderia contribuir para o controle da atividade inflamatória da doença. Diante disso, esse artigo tem o objetivo de compreender os efeitos do uso de canabinoides no perfil secretório de citocinas anti-inflamatórias em pacientes portadores de esclerose múltipla. Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise conduzida segundo PRISMA, abrangendo ensaios clínicos, coortes e caso-controle publicados até setembro de 2025, nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scielo. A seleção e avaliação dos artigos foram realizadas por pesquisadores independentes, utilizando ferramentas para avaliação de risco de viés. A meta-análise utilizou RevMan 4.2.2 e o pacote meta. Calculou-se as diferenças com IC 95% e a heterogeneidade foi avaliada pelo teste I². A revisão sistemática incluiu sete artigos. Desses, três estavam aptos à meta-análise. Nos pacientes que faziam o uso dos derivados da *cannabis sativa* houve redução significativa dos níveis séricos de IL-4 (-6,68; IC95% -7,56 a -5,80) e IL-10 (-10,66; IC95% -11,51 a -9,81). O uso de canabinoides modulou o perfil secretório de citocinas, promovendo redução de mediadores anti-inflamatórios IL-4 e IL-10 em pacientes com EM. Apesar do benefício clínico descrito para dor e espasticidade, tais resultados devem ser interpretados com cautela devido à elevada heterogeneidade entre os estudos e a escassez de padronização dos compostos e das doses. Portanto, os efeitos imunomoduladores da cannabis medicinal na autoimunidade permanecem inconclusivos.

Palavras-chave: Cannabis. Cannabis Medicinal. Citocinas. Esclerose Múltipla. Doenças Autoimunes.

¹Discente do curso de Medicina da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES).

²Discente do curso de Medicina da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES).

³Neurologista e Neurofisiologista pelo Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE). Docente do Departamento de Clínica Médica do curso de Medicina da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES).

⁴Doutora em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Docente do Departamento de Fisiopatologia da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES).

⁵Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). Docente do Departamento de Fisiopatologia da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES).

ABSTRACT: Multiple sclerosis remains an important chronic neuroinflammatory disease, marked by immune dysregulation and the production of inflammatory mediators that contribute to the progression of neurological damage. In this context, cannabinoids, derived from *cannabis sativa*, have attracted interest due to their immunomodulatory potential through alterations in cytokine secretion, which could contribute to controlling the inflammatory activity of the disease. Therefore, this article aims to understand the effects of cannabinoid use on the secretory profile of anti-inflammatory cytokines in patients with multiple sclerosis. This is a systematic review and meta-analysis conducted according to PRISMA, encompassing clinical trials, cohorts, and case-control studies published up to September 2025 in the PubMed, Cochrane, and SciELO databases. The selection and evaluation of articles were performed by independent researchers using tools for assessing risk of bias. The meta-analysis used RevMan 4.2.2 and the meta package. Differences were calculated using 95% CI, and heterogeneity was assessed using the I^2 test. The systematic review included seven articles. Of these, three were eligible for meta-analysis. In patients using *cannabis sativa* derivatives, there was a significant reduction in serum levels of IL-4 (-6.68; 95% CI -7.56 to -5.80) and IL-10 (-10.66; 95% CI -11.51 to -9.81). The use of cannabinoids modulated the cytokine secretory profile, promoting a reduction in the anti-inflammatory mediators IL-4 and IL-10 in patients with MS. Despite the described clinical benefit for pain and spasticity, these results should be interpreted with caution due to the high heterogeneity among studies and the lack of standardization of compounds and doses. Therefore, the immunomodulatory effects of medicinal cannabis on autoimmunity remain inconclusive.

Keywords: Cannabis. Medical Cannabis. Cytokines. Multiple Sclerosis. Autoimmune Diseases.

RESUMEN: La esclerosis múltiple sigue siendo una importante enfermedad neuroinflamatoria crónica, caracterizada por la desregulación inmunitaria y la producción de mediadores inflamatorios que contribuyen a la progresión del daño neurológico. En este contexto, los cannabinoides, derivados de *Cannabis sativa*, han despertado interés debido a su potencial inmunomodulador a través de alteraciones en la secreción de citocinas, lo que podría contribuir a controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad. Por lo tanto, este artículo tiene como objetivo comprender los efectos del uso de cannabinoides en el perfil secretor de citocinas antiinflamatorias en pacientes con esclerosis múltiple. Esta es una revisión sistemática y metaanálisis realizado según PRISMA, que abarca ensayos clínicos, estudios de cohortes y estudios de casos y controles publicados hasta septiembre de 2025 en las bases de datos PubMed, Cochrane y SciELO. La selección y evaluación de los artículos fueron realizadas por investigadores independientes utilizando herramientas para evaluar el riesgo de sesgo. El metaanálisis utilizó RevMan 4.2.2 y el paquete meta. Las diferencias se calcularon utilizando IC del 95%, y la heterogeneidad se evaluó mediante la prueba I^2 . La revisión sistemática incluyó siete artículos. De estos, tres fueron elegibles para el metaanálisis. En pacientes que utilizaron derivados de *cannabis sativa*, hubo una reducción significativa en los niveles séricos de IL-4 (-

6,68; IC del 95%: -7,56 a -5,80) e IL-10 (-10,66; IC del 95%: -11,51 a -9,81). El uso de cannabinoides moduló el perfil secretor de citocinas, promoviendo una reducción en los mediadores antiinflamatorios IL-4 e IL-10 en pacientes con EM. A pesar del beneficio clínico descrito para el dolor y la espasticidad, estos resultados deben interpretarse con precaución debido a la alta heterogeneidad entre los estudios y la falta de estandarización de los compuestos y las dosis. Por lo tanto, los efectos inmunomoduladores del cannabis medicinal sobre la autoinmunidad siguen siendo inconclusos.

Palabras clave: Cannabis. Cannabis Medicinal. Citocinas. Esclerosis Múltiple. Enfermedades Autoinmunes.

INTRODUÇÃO

Cannabis sativa é um vegetal com mais de 500 substâncias já identificadas dentre as quais 120 são denominadas canabinoides. Nos últimos anos, esse grupo de compostos naturais têm recebido considerável atenção devido aos seus potenciais terapêuticos associados a diversas condições médicas (HOCH E, et al., 2024). Os canabinoides mais estudados e de maior relevância clínica são o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), cujas concentrações variam de acordo com as características específicas de cada planta (PETZKE F, et al., 2021).

Além disso, atribui-se ao CBD propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, sugerindo seu uso potencial como agente. O mecanismo de ação do CBD está relacionado a sua interação com receptores do sistema endocanabinoide do organismo humano, como o receptor canabinoide tipo 1 (CB1), encontrado em grandes quantidades no Sistema Nervoso Central (SNC), associado a funções de manejo energético, memória e aprendizagem; e o tipo 2 (CB2), encontrado em tecidos hematopoiéticos e em órgãos linfoides, responsável por alguns processos do metabolismo ósseo e vias de atividade inflamatória (MUJAHID K, et al., 2025).

Essa relação é associada aos efeitos terapêuticos atribuídos ao CBD, considerando que o ECS atua na regulação metabólica e na manutenção da homeostase energética através de receptores e enzimas envolvidas na regulação de vários processos fisiológicos. O papel do CB1 está relacionado com a manutenção da homeostase cerebral por meio da regulação da liberação de neurotransmissores. O CB2 atua na regulação da migração de células imunes, liberação de citocinas e nas funções neuroprotetoras e antinociceptivas, por meio da modulação inflamatória e neuronal (REZENDE B, et al., 2023).

A ativação do CB2 está implicada em doenças inflamatórias crônicas, sugerindo que sua modulação pode influenciar o desenvolvimento ou progressão de doenças neurodegenerativas.

O canabidiol atua como antagonista do receptor CB₂ e reduzindo sintomas associados a doenças neurológicas, como nas síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, dor neuropática e na esclerose múltipla, sugerindo o uso da Cannabis medicinal (MC) como potencial opção terapêutica para distúrbios autoimunes (SAMPALIO MFS, et al., 2024).

O sistema imunológico possui complexa organização envolvida na manutenção da homeostase do organismo e na resposta inflamatória contra patógenos exógenos, por meio da rede de interações moleculares e celulares da imunidade inata e adaptativa (FURGIUELE A, et al., 2021). Em condições normais, o processo de tolerância imunológica é fundamental para a manutenção da homeostasia, pela regulação da ativação e maturação de células efetoras da imunidade adquirida, por meio de complexos processos que resultam na atividade moduladora contra antígenos próprios (autoantígenos), prevenindo o desenvolvimento de mecanismos autoimunes agressivos e doenças autoimunes (LIU R, et al., 2022).

A esclerose múltipla é uma doença autoimune crônica caracterizada por desmielinização, inflamação, perda neuronal e gliose no sistema nervoso central. A hipótese mais aceita acerca de sua patogênese é baseada na autorreatividade de linfócitos T CD₄⁺ e CD₈⁺, os quais promovem a destruição da bainha de mielina através da secreção de citocinas pró-inflamatórias especialmente relacionadas às células Th₁ e Th₁₇. Além disso, a formação de anticorpos contra os corpos neuronais por linfócitos B e disfunção das células T reguladoras (Treg), intensificam o quadro inflamatório da doença.

Os sintomas mais comuns incluem fraqueza muscular, fadiga, espasticidade, ataxia, neurite óptica, parestesia em membros e dor neuropática. O prognóstico da esclerose múltipla é altamente variável e depende de fatores como idade no início da doença, sexo, padrão clínico inicial e resposta ao tratamento. Alguns pacientes apresentam formas mais leves e outros podem evoluir para incapacidades significativas. Apesar da evolução das terapias modificadoras da doença, o tratamento deve ser individualizado, considerando a extensão da inflamação, o perfil de segurança dos medicamentos e as preferências do paciente (YONG VW, 2022).

Portanto, compreender os efeitos do uso de canabinoides no perfil secretório de citocinas anti-inflamatórias em pacientes portadores de esclerose múltipla é essencial para subsidiar meios teóricos acerca de futuras opções terapêuticas. Este estudo se propõe a analisar criticamente essa questão, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise.

MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de busca

Esta revisão sistemática com meta-análise foi realizada em conformidade com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Foram incluídos exclusivamente estudos clínicos conduzidos em humanos que atendessem simultaneamente aos seguintes critérios: (1) indivíduos com diagnóstico de esclerose múltipla, (2) avaliação de mediadores imunológicos e (3) análise em amostras de soro ou plasma. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos, randomizados ou não, estudos controlados e delineamentos caso-controle.

Foram excluídos capítulos de livros, estudos piloto, pesquisas com modelos animais, artigos de revisão, cartas ao editor, resenhas, teses, dissertações, monografias, comentários, artigos de opinião, descrições metodológicas, resumos de congressos, duplicatas entre bases de dados, estudos originais que avaliassem mediadores em matrizes biológicas distintas de soro ou plasma, bem como aqueles realizados exclusivamente em população pediátrica (<17 anos).

Critérios de elegibilidade: tipos de estudo, participantes e intervenção

Os estudos foram selecionados com base em critérios pré-identificados, incluindo-se apenas ensaios clínicos, estudos de coorte e caso-controle. A estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfechos) foi elaborada da seguinte forma:

- População: pacientes diagnosticados com EM.
- Intervenção: tratamento com derivados da *cannabis sativa*.
- Comparação: pacientes com diagnóstico de EM que não receberam a intervenção.
- Desfechos (*Outcomes*): alteração dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e evolução de sintomas clínicos.

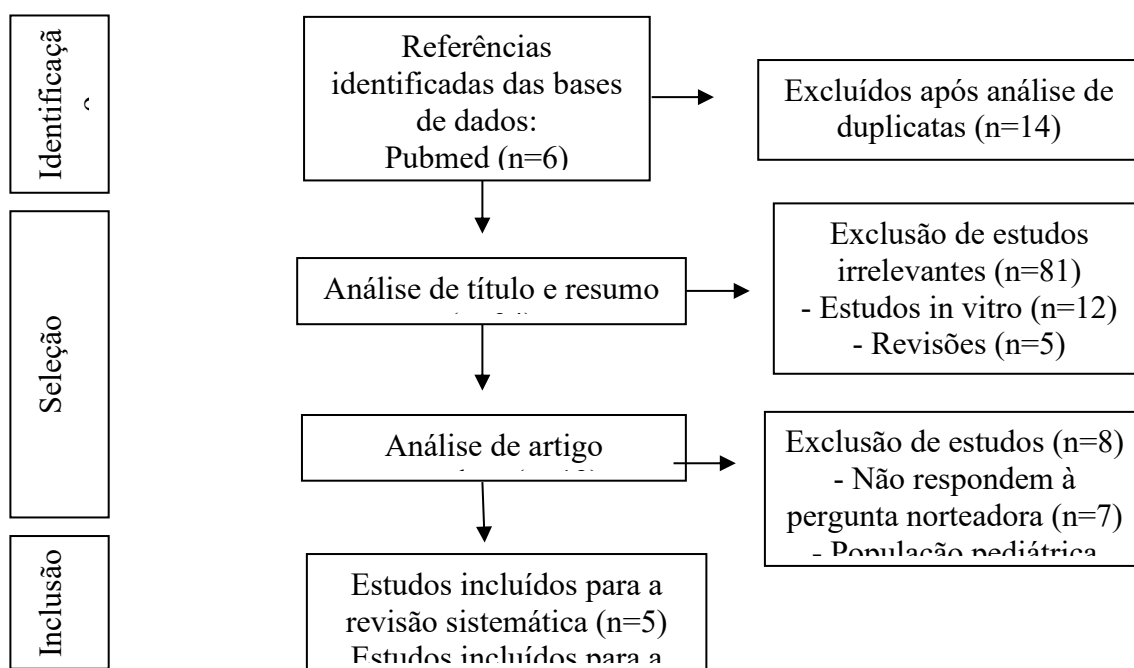
Seleção dos estudos

As bases de dados PubMed, Cochrane Library e SciELO foram pesquisadas de maneira sistemática com o objetivo de identificar estudos que avaliassem mediadores imunológicos em pacientes com doenças autoimunes submetidos ao uso de canabinoides. Não houve delimitação de período inicial, sendo incluídas publicações até setembro de 2025, nos idiomas inglês, espanhol e português. A estratégia de busca foi construída a partir da seguinte combinação de

descritores: (“cannabis” OR “medical cannabis”) AND (“autoimmune disease” OR “multiple sclerosis”) AND (“cytokines” OR “interleukins” OR “immunological mediators” OR “inflammatory mediators” OR “immune system” OR “immune response”).

Após a aplicação da estratégia, os registros duplicados entre as bases foram excluídos. Em seguida, dois revisores independentes procederam à triagem de títulos e resumos, sendo um terceiro revisor consultado nos casos de discordância. Os estudos considerados potencialmente relevantes foram submetidos à leitura na íntegra. Nessa etapa, foram incluídos apenas aqueles que: (1) contemplavam indivíduos com esclerose múltipla, (2) empregavam canabinoides como intervenção terapêutica, (3) apresentavam a mensuração de mediadores imunológicos em soro ou plasma na linha de base (antes de qualquer intervenção) e (4) descreviam o número de participantes nos grupos experimental e controle, bem como média, desvio padrão e unidade de medida dos desfechos. Trabalhos que não atenderam a esses critérios foram excluídos. O processo detalhado de seleção dos estudos está apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA dos estudos incluídos.



Fonte: Miquilino de Oliveira RG, et al., 2026.

Extração de dados e avaliação da qualidade

A coleta das informações foi realizada de forma independente por dois revisores, e eventuais divergências foram solucionadas por um terceiro avaliador. Os dados obtidos foram

organizados em um banco específico, estruturado em tabelas individuais para cada mediador imunológico investigado. Em cada tabela, foram registrados: autores do estudo, número de participantes no grupo experimental, média e desvio padrão das dosagens do mediador, número de participantes no grupo controle, média e desvio padrão correspondentes, unidade de medida utilizada e condição clínica dos indivíduos do grupo experimental. Quando determinado mediador molecular apresentou resultados provenientes de dois ou mais estudos, foi conduzida a meta-análise.

Avaliação da qualidade dos estudos

Considerando a escassez de ensaios clínicos randomizados disponíveis sobre o tema, optou-se por incluir diferentes desenhos de estudo (ensaios randomizados, ensaios não randomizados e estudos observacionais do tipo caso-controle), com o objetivo de reunir a totalidade da evidência disponível. As diferenças metodológicas inerentes a cada desenho foram abordadas por meio de avaliação estratificada do risco de viés, utilizando ferramentas específicas e validadas para cada tipo de estudo, de modo a permitir uma interpretação mais crítica e contextualizada dos resultados.

Os trabalhos foram avaliados individualmente quanto à qualidade metodológica, utilizando as ferramentas *ROB 2* (*Risk of Bias 2*), o *NOS* (*Newcastle-Ottawa Scale*) e o *ROBINS-I* (*Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions*), conforme Tabela 1. (STERNE JAC, et al., 2019; STANG A, 2010; STERNE JA, et al., 2016).

A ferramenta *ROB 2* foi aplicada para mensurar o risco de viés em ensaios clínicos randomizados, a partir de cinco domínios: processo de randomização, desvios da intervenção, ausência de dados de desfecho, mensuração do desfecho e seleção do resultado relatado. A avaliação geral do risco de viés em cada estudo também foi determinada. As divergências foram resolvidas por meio de discussão entre os dois revisores ou consultando um terceiro revisor. A ferramenta *NOS* foi utilizada para avaliar a qualidade de estudos observacionais, incluindo coorte e caso-controle, sendo organizada em três domínios: seleção, comparabilidade e desfechos. Já o *ROBINS-I* foi utilizada para avaliar o risco de viés em estudos não randomizados que avaliam intervenção, através de sete domínios: viés por confundimento, viés na seleção de participantes, viés na classificação de intervenções, viés por desvio das intervenções pretendidas, viés por dados faltantes, viés na medida dos desfechos e viés na

seleção dos resultados reportados. Usamos o software RevMan (*Review Manager*), versão 5.4.1, desenvolvido pela Cochrane, para criar o gráfico de risco de viés Tabela 2.

Para os ensaios clínicos randomizados, a ferramenta ROB-2 mostrou que três estudos demonstraram baixo risco de viés após análise de cada domínio, indicando uma metodologia robusta. No entanto, dois artigos foram categorizados como moderado risco de viés. Um ensaio clínico não randomizado, analisado pela ferramenta ROBINS-1, obteve a classificação de alto risco de viés nos sete domínios. Por fim, o estudo caso-controle apresentou alto risco, após análise pela ferramenta NOS.

Tabela 1: Caracterização dos estudos quanto ao risco de viés

Título do artigo (em português)	Tipo de estudo	Ferramenta de avaliação de risco de viés	Resultado da análise de risco de viés
Ausência de efeito do tratamento à base de <i>cannabis</i> em medidas clínicas e laboratoriais na esclerose múltipla	Ensaio clínico não randomizado	ROBINS-1	Alto risco
Efeitos imunomoduladores e terapêuticos da dieta Hot-Nature e da intervenção co-suplementada com óleos de semente de cânhamo e primula em pacientes com esclerose múltipla	Ensaio clínico randomizado, duplo cego	ROB 2	Moderado risco
Influência dos canabinoides no perfil de citocinas na esclerose múltipla	Ensaio clínico randomizado, duplo cego	ROB 2	Baixo risco
Efeitos imunomoduladores de canabinoides administrados por via oral na esclerose múltipla	Ensaio clínico randomizado	ROB 2	Baixo risco
Spray oral de tetrahydrocannabinol e canabidiol na espasticidade resistente da esclerose múltipla: consistência da resposta entre subgrupos do ensaio clínico randomizado SAVANT	Ensaio clínico randomizado, duplo cego	ROB 2	Baixo risco
Uso de <i>cannabis</i> por indivíduos com esclerose múltipla: efeitos em parâmetros imunológicos específicos	Estudo caso-controle	NOS	Alto risco

O efeito da cannabis nos perfis clínicos e de citocinas em pacientes com esclerose múltipla	Ensaio clínico não randomizado	ROBINS-1	Moderado risco
---	--------------------------------	----------	----------------

Fonte: Miquilino de Oliveira RG, et al., 2026.

Tabela 2 - Resumo do risco de viés: avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

	Sexton, 2014	Rezapour-Firouzi, 2013	Mustafa, 2021	Meuth, 2020	Killestein, 2003	Katona, 2005	Cetozze, 2009	
Random sequence generation (selection bias)	+	+		+	+	+	+	
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	
Blinding of participants and personnel (performance bias)		+	+	+	+	+	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)			+	+	+	+		
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+		+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)				+	+	+		
Other bias				+	+	+		

Fonte: Miquilino de Oliveira RG, et al., 2026.

Análise estatística

A meta-análise foi executada utilizando o *software* RevMan versão 4.2.2 e o pacote *meta*. A diferença entre os grupos foi apresentada por meio da média com intervalo de confiança de 95%. O teste de I^2 foi utilizado para o cálculo da heterogeneidade, cujo resultado derivou no uso de um modelo de efeitos aleatórios, em que o efeito de interesse não é o mesmo nos estudos selecionados, porém estão relacionados por uma distribuição de probabilidade.

Para efeito de comparação e avaliação dos desfechos dos pacientes, foi necessário dividir cada citocina em diferentes meta-análises. I^2 representa uma métrica para avaliar a heterogeneidade da pesquisa e pode variar de 0% a 100%. I^2 mais próximo de 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, enquanto I^2 mais próximo de 25% indica baixa

heterogeneidade, I^2 mais próximo de 50%, heterogeneidade moderada e I^2 mais próximo de 75%, alta heterogeneidade.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

O presente estudo incluiu 94 artigos. Após filtrar títulos e resumos, apenas 13 artigos foram selecionados para a leitura completa do texto. Por fim, seis desses artigos foram excluídos devido à inadequação do material ao objetivo da presente revisão, contabilizando um total de sete estudos elegidos após leitura do texto completo, sendo três desses qualificados para meta-análise. Entre os sete estudos selecionados, quatro são ensaios clínicos randomizados e dois não randomizados e um estudo transversal de caso-controle. Todos os trabalhos focam especificamente no uso de derivados da *cannabis sativa* para o tratamento da EM, por meio da análise sérica das seguintes citocinas anti-inflamatórias: Interleucina-10 (IL-10) e Interleucina-4 (IL-4).

Características dos estudos

Os sete estudos selecionados para compor esse estudo foram publicados entre 2003 e 2020 e incluem todos os trabalhos que utilizavam a cannabis medicinal como intervenção terapêutica em indivíduos portadores de esclerose múltipla, tendo sido publicados em língua inglesa, em sete países diferentes. O resumo dos estudos incluídos, seus principais achados e as características básicas de suas populações são apresentadas na tabela 2. Os artigos abordam diferentes formas de uso, tais como: uso crônico de *cannabis* por via inalatória, uso de *spray* oral derivado de canabinoides, consumo oral de óleo, cânhamo e cápsulas.

Essa revisão sistemática abrange 276 indivíduos portadores de EM, enquanto a meta-análise inclui 155 pacientes, cuja administração de canabinoides e análise sérica foi comparada aos grupos controle, onde foi administrado placebo. Na Tabela 2, é possível observar os dados dos indivíduos que sofreram a intervenção com cannabis medicinal e os principais resultados dos estudos.

Tabela 2 – Categorização das características observadas em cada estudo.

Estudo e ano	País	População total	Idade Média e Desvio Padrão	Medicações e modificadoras de doença	Tipo de composto e dose	Período de uso	Principais resultados
Cetonz e D 2009	Itália	20	21-51	Os participantes não faziam uso de terapias modificadoras da doença no momento do estudo	THC e CBD, em proporção 1:1, em forma de spray oromucosal (2,7 mg de THC + 2,5 mg de CBD, por dose), via oral, com dose titulada individualmente, conforme tolerância. Dose máxima diária: 108 mg de THC + 100 mg de CBD	6 semanas, com avaliação s séricas no início e ao final do período	Não houve significativo alívio da dor, espasticidade ou na melhora de parâmetros neurofisiológicos e laboratoriais nos pacientes com esclerose múltipla que receberam a intervenção
Rezapor-Firouzi, 2013	Irã	23	34.2 ± 7.5	Os pacientes do estudo faziam uso de Interferon Beta (IFN-β), medicamento imunomodulador	Óleos de cânhamo e primula, composto por CBD, na dose diária de 18 a 21 gramas	6 meses, com coleta e análise sérica antes e depois do tratamento	Percebeu-se melhora dos sintomas clínicos e da modulação da resposta imune no grupo que recebeu a intervenção, sendo evidenciado diminuição de citocinas pró-inflamatórias e aumento de citocinas anti-inflamatórias
Katona, 2005	Inglaterra	32	52 ± 7.7	Os participantes não faziam uso de terapias modificadoras da doença no momento do estudo, tendo	THC (dose máxima de 0,25 mg/kg/dia), em formato de cápsulas, via oral, com	13 semanas, com coleta de amostras séricas antes do	O uso crônico de <i>cannabis</i> induz supressão imune global, através da redução das citocinas e da inibição da

			interrompido corticoterapia 30 dias antes	titulação ajustada individualmente conforme tolerância	início e migração de monócitos, no grupo que recebeu THC		
Killeste Alema in, 2003	16 ha	46 ± 7.9	Os participantes não faziam uso de terapias modificadoras da doença no momento do estudo	THC (2,5 mg por dose), em forma de cápsulas, via oral. Ingestão de 5 mg por dia nas duas primeiras semanas e 10 mg por dia nas duas últimas semanas	4 semanas, com coleta de amostras séricas antes do início e ao final do período	Observou-se um discreto aumento na expressão de TNF- α no grupo que recebeu a intervenção, mas não houveram mudanças significativas na proliferação de células T ou leucócitos	
Meuth, 2020	Espanha	53 a	51.3 ± 10.2	Os participantes não faziam uso de terapias modificadoras da doença no momento do estudo	THC (2,7 mg por dose) e CBD (2,5 mg por dose), em forma de spray oromucosal, com limite máximo de até 12 doses por dia (32,4 mg de THC + 30 mg de CBD por dia), com doses ajustadas individualmente conforme tolerância	12 semanas, com coleta de amostras séricas antes do início da intervenção e ao final do período de tratamento	O spray composto por THC e CBD, de uso oral, reduziu pela metade as pontuações de médias de espasticidade e dor nos pacientes do estudo
Sexton, 2014	Estados Unidos	10	32.8 ± 3.4	Os participantes do estudo faziam uso de Interferon Beta (IFN- β) e Glutirâmer acetato, medicamentos imunomoduladores	THC, sem dose definida, via inalação, autorreferida e pelo uso habitual dos participantes	Uso crônico, sem período prospectivo de intervenção controlada	O uso crônico de <i>cannabis</i> via inalação reduziu a migração de monócitos e diminuiu níveis séricos de IL-17 tanto em pacientes com EM quanto no

Mustafa Egito a, 2021	122	38.6 ± 4.19	Todos os pacientes do estudo estavam em uso de Interferon Beta (IFN-β), doses especificadas imunomodulad	Uso crônico, variando entre 2 a 14 anos, com consumo mínimo de uma vez na semana	Observou-se um aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias no grupo de portadores de EM não fumantes, comparado ao grupo de fumantes crônicos de <i>cannabis</i> . Além disso, houve redução dos sintomas clínicos no grupo que utiliza a <i>cannabis</i>
-----------------------	-----	-------------	--	--	--

Fonte: Miquilino de Oliveira RG, et al., 2026.

RESULTADOS

E

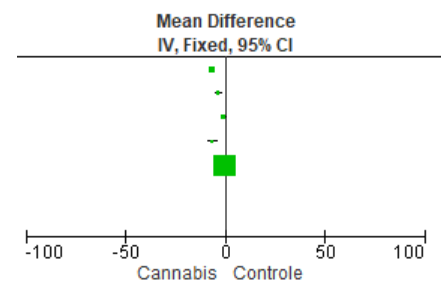
DISCUSSÃO

Figura 2 – Forest Plot correspondente à análise dos estudos.

A) IL-4

Study or Subgroup	Experimental			Controle			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Mustafa et al. 2021	10.2	3.28	122	16.88	4.15	150	12.1%	-6.68 [-7.56, -5.80]
Mustafa et al. 2021	13.29	3.79	26	16.88	4.15	150	3.7%	-3.59 [-5.19, -1.99]
ND, Michelle Sexton., et al. 2014	1.8	0.7	5	2.5	1.3	4	4.7%	-0.70 [-2.11, 0.71]
ND, Michelle Sexton., et al. 2014	5.9	1.5	5	12.4	2.6	7	1.7%	-6.50 [-8.83, -4.17]
REZAPOUR-FIROUZI, S., et al. 2013	0.58	0.5	23	0.69	0.69	23	77.8%	-0.11 [-0.46, 0.24]
Total (95% CI)			181			334	100.0%	-1.17 [-1.48, -0.86]

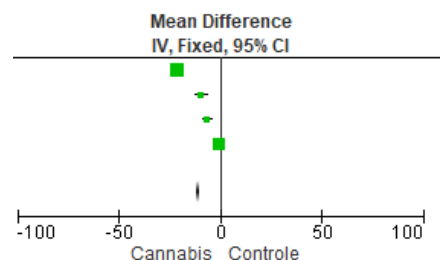
Heterogeneity: Chi² = 214.42, df = 4 (P < 0.00001); I² = 98%
Test for overall effect: Z = 7.48 (P < 0.00001)



A) IL-10

Study or Subgroup	Experimental			Controle			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Mustafa et al. 2021	15.44	3.87	122	36.59	7.14	150	40.8%	-21.15 [-22.48, -19.82]
Mustafa et al. 2021	27.11	6.49	26	36.59	7.14	150	9.6%	-9.48 [-12.22, -6.74]
ND, Michelle Sexton., et al. 2014	5.9	1.5	5	12.4	2.6	7	13.3%	-6.50 [-8.83, -4.17]
ND, Michelle Sexton., et al. 2014	1.8	0.7	5	2.5	1.3	4	36.3%	-0.70 [-2.11, 0.71]
Total (95% CI)			158			311	100.0%	-10.66 [-11.51, -9.81]

Heterogeneity: Chi² = 441.38, df = 3 (P < 0.00001); I² = 99%
Test for overall effect: Z = 24.54 (P < 0.00001)



Fonte: Miquilino de Oliveira RG, et al., 2026.

Interleucina-4

A interleucina 4 é uma citocina produzida principalmente por linfócitos T auxiliares do subtipo Th₂, além de mastócitos e basófilos, desempenhando papel central na regulação da resposta imune humoral e em processos alérgicos. A IL-4 atua promovendo a diferenciação de linfócitos Th₂, estimulando a produção de imunoglobulina E (IgE) por linfócitos B e inibindo a ativação de macrófagos do perfil pró-inflamatório, contribuindo para o equilíbrio da resposta imune (GRUNWALD C, et al., 2024).

O trabalho de Mustafa W, et al. (2021) indicou redução consistente nos pacientes portadores de esclerose múltipla remitente-recorrente que sofreram a intervenção de *cannabis sativa* por via inalatória, de forma recreacional, sem doses e compostos especificados, apresentando média ponderada da diferença nos níveis de IL-4 de -6,68 [IC 95%: -7,56 a -5,80].

Notavelmente, o estudo de Rezapour-Firouzi S, et al. (2013), com o maior peso na análise, contribuiu de forma substancial para a média ponderada. Notou-se que indivíduos portadores de esclerose múltipla remitente-recorrente que sofreram intervenção com CBD via oral, em formato de óleo de semente de cânhamo e primula, apresentaram redução nos níveis séricos de IL-4, em comparação ao grupo controle, sendo a estatística global do efeito altamente significativa ($Z = 7,48$; $p < 0,00001$).

A heterogeneidade, evidenciada pelo Chi^2 e I^2 , ressalta a diversidade nos resultados dos estudos, mas a tendência geral sugere um impacto positivo do uso de canabinoides, em especial o *cannabidiol*, na redução dos níveis da IL-4 em indivíduos com esclerose múltipla, sendo ilustrado na figura 2-A. Os estudos incluídos demonstram consistência significativa na direção do efeito, com todos os intervalos de confiança (IC 95%) excluindo zero.

Interleucina-10

A interleucina 10 é uma citocina produzida principalmente por linfócitos T, linfócitos B, macrófagos e células dendríticas, desempenhando um papel importante na modulação da resposta autoimune e inflamatória. Além disso, atua limitando a produção de citocinas pró-inflamatórias e regulando a função de células apresentadoras de antígenos (AHMED Z, 2024).

O estudo de Mustafa W, et al. (2021) forneceu evidências significativas, sugerindo redução acentuada nos níveis de IL-10 no grupo experimental, de pessoas portadoras de esclerose

múltipla remittente-recorrente que receberam compostos de *cannabis sativa* via inalatória, em comparação com o grupo de controle.

Este padrão é corroborado pelos resultados de Sexton M, *et al.* (2014), que indicam tendência semelhante, embora com magnitude de efeito ligeiramente menor, de pacientes com esclerose múltipla remittente-recorrente que fizeram uso inalatório de THC, de forma recreativa. Essa variação nos resultados destaca a importância de considerar a heterogeneidade ao interpretar as descobertas globais.

No entanto, Katona S, *et al.* (2005) já haviam detectado possível ausência de efeitos do THC nos níveis de IL-10, em pacientes com a mesma condição que foram tratados via oral, em comparação àqueles do grupo controle.

A meta-análise revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimental e controle em relação à variável analisada [Diferença Média Ponderada = -10.66; IC: (-11.51, -9.81)]. Esses dados sugerem uma tendência consistente de redução da IL-10 no grupo que utilizou compostos da *cannabis sativa*, embora a magnitude da resposta varie entre os estudos.

Analisando a figura 2-B, é possível visualizar as estimativas de efeito da IL-10 de cada estudo, por meio de uma representação gráfica da contribuição de cada pesquisa para a conclusão geral. A amplitude dos intervalos de confiança destaca a variabilidade nas estimativas e a necessidade de uma análise mais aprofundada.

DISCUSSÃO

Conforme descrito por Hu WT, *et al.* (2019), pacientes com a doença apresentam elevação de mediadores como TNF- α , IL-10 e IL-8 tanto no soro quanto no líquido cefalorraquidiano, especialmente naqueles com maior comprometimento da substância cinzenta, sugerindo uma associação entre atividade inflamatória e dano tecidual em fases mais iniciais ou inflamatórias da doença. Esses dados reforçam que citocinas tradicionalmente classificadas como anti-inflamatórias, como a IL-10, não devem ser interpretadas de forma isolada, podendo refletir um estado de ativação imune persistente ou um mecanismo compensatório frente à inflamação crônica.

Nesse contexto, os achados de Talbot J, *et al.* (2022) demonstraram que embora haja aumento de diversas citocinas inflamatórias no líquido cefalorraquidiano em pacientes com esclerose múltipla primária progressiva, essas alterações apresentam fraca ou nenhuma

correlação com marcadores de dano neuroaxonal, desmielinização ou parâmetros de ressonância magnética. Tal dissociação sugere que, em fases progressivas da doença, a inflamação pode não ser o principal determinante da progressão clínica, indicando a participação de mecanismos neurodegenerativos relativamente independentes da atividade inflamatória.

A análise dos efeitos de intervenções imunomoduladoras distintas também contribui para essa discussão. Hendrawan K, et al. (2022), ao avaliarem pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, observaram reduções sustentadas de citocinas associadas à resposta Th17, como IL-17 e IL-21, enquanto citocinas como IL-10 e IL-4 apresentaram redução apenas transitória, com posterior retorno aos níveis basais. Esse padrão sugere que diferentes vias imunológicas apresentam dinâmicas distintas de regulação, reforçando que a simples variação de mediadores imunológicos deve ser interpretada dentro de um contexto temporal e fisiopatológico mais amplo.

Adicionalmente, evidências experimentais, como as descritas por Vuolo F, et al. (2015), demonstram que o CBD pode reduzir citocinas associadas ao perfil Th2, como IL-4, IL-5 e IL-13, em modelos de inflamação alérgica, sugerindo um potencial efeito modulador sobre vias imunológicas específicas. Entretanto, tais achados para a esclerose múltipla devem ser realizadas com cautela, uma vez que os mecanismos imunopatológicos envolvidos diferem substancialmente entre doenças. Ainda assim, esses dados oferecem suporte biológico plausível para a hipótese de que canabinoides possam interferir no padrão de secreção de citocinas em condições imunomediadas.

Por outro lado, intervenções não farmacológicas, como a fotobiomodulação avaliada por Silva T (2019), evidenciaram aumento dos níveis de IL-10 em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente, destacando que a modulação de citocinas pode ocorrer em direções distintas a depender do tipo de intervenção e do contexto clínico. Esse achado reforça o caráter multifacetado da IL-10, que pode atuar tanto como marcador de atividade regulatória quanto como reflexo de ativação imune, dificultando sua interpretação isolada como indicador de melhora ou piora da doença.

Dessa forma, os resultados da presente meta-análise evidenciam redução dos níveis de IL-4 e IL-10 em pacientes com esclerose múltipla após o uso de canabinoides, indicando uma possível interferência no perfil de secreção de citocinas, particularmente em vias relacionadas à resposta imune adaptativa e ao eixo Th2. No entanto, a interpretação desses achados deve ser

cautelosa, uma vez que ambas as citocinas desempenham funções complexas e contextuais, podendo refletir tanto mecanismos regulatórios quanto estados de ativação imune crônica.

A diminuição observada não permite inferir, de forma direta, um efeito imunomodulador benéfico ou impacto clínico na atividade da doença, especialmente diante da heterogeneidade entre os estudos e da ausência de correlação com desfechos clínicos. Portanto, os achados devem ser compreendidos como indicativos de alteração imunológica associada ao uso de canabinoides, cuja relevância clínica ainda necessita de elucidação por estudos que integrem biomarcadores e parâmetros clínicos objetivos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo representa a primeira síntese quantitativa dedicada a avaliar o impacto do uso de canabinoides na secreção de citocinas anti-inflamatórias em pacientes com esclerose múltipla, disponível na literatura.

Os compostos canabinoides possuem indicação direta de uso para controle de dor e espasticidade, comorbidades prevalentes relacionadas à esclerose múltipla. Efeitos imunomoduladores dessas substâncias na autoimunidade ainda estão sendo estudados, portanto, a interpretação dos achados desta meta-análise deve ser contextualizada à luz das limitações atuais da literatura disponível sobre o tema.

A principal limitação deste estudo reside no número reduzido de ensaios clínicos que abordam simultaneamente o uso de *cannabis sativa*, a dosagem de mediadores inflamatórios e a esclerose múltipla. Ademais, muitos estudos foram excluídos da meta-análise por não fornecerem dados completos, como média, desvio padrão ou unidade de medida, essenciais para a inclusão na análise estatística.

Embora esses achados possam sugerir um possível efeito modulador do sistema endocanabinoide, as interpretações devem ser cautelosas, pois a heterogeneidade entre os estudos foi elevada, indicando considerável variabilidade em população, tipo e dose dos compostos utilizados, bem como no tempo de exposição. Além disso, um único trabalho desempenha um peso maior no estudo, devido ao grande número de participantes, denotando dominância estatística e possível viés para as inferências finais.

Estudos adicionais que considerem fatores como dosagem, tempo de tratamento e forma de administração poderiam contribuir significativamente para o desenvolvimento e comparação de estudos padronizados mais eficazes para o estudo de pacientes com doenças autoimunes.

REFERÊNCIAS

1. AHMED Z. The benefits of photobiomodulation in animal models of multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 2024; 15: 1482096.
2. CENTONZE D, et al. Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 2009; 30(6): 531-534.
3. FURGIUELE A, et al. Immunomodulatory potential of cannabidiol in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2021; 16: 251-269.
4. GRUNWALD C, et al. The role of selected interleukins in the development and progression of multiple sclerosis: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024; 25(5): 2589.
5. HENDRAWAN K, et al. Long-term suppression of circulating proinflammatory cytokines in multiple sclerosis following stem cell transplantation. *Frontiers in Immunology*, 2022; 12.
6. HOCH E, et al. Cannabis, cannabinoids and health: a review of evidence on risks and medical benefits. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2024; 275: 281-2924f.
7. HU WT, et al. CSF cytokines in aging, multiple sclerosis, and dementia. *Frontiers in Immunology*, 2019; 10: 480.
8. KATONA S, et al. Cannabinoid influence on cytokine profile in multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 2005; 140(3): 580-585.
9. KILLESTEIN J, et al. Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 2003; 137(1-2): 140-143.
10. LIU R, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*, 2022; 13.
11. MEUTH SG, et al. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity. *International Journal of Neuroscience*, 2020; 130(12): 1199-1205.
12. MUJAHID K, et al. Cannabidiol as an immune modulator: A comprehensive review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2025; 33(3): 11.
13. MUSTAFA W, et al. The effect of cannabis on the clinical and cytokine profiles in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis International*, 2021; 2021: 1-10.
14. PETZKE F, et al. Cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic neuropathic pain. *CNS Drugs*, 2021; 36(1): 31-44.
15. REZAPOUR-FIROUZI S, et al. Immunomodulatory and therapeutic effects of hemp seed and evening primrose oils in multiple sclerosis patients. *Complementary Therapies in Medicine*, 2013; 21(5): 473-480.
16. REZENDE B, et al. Endocannabinoid system: chemical characteristics and biological activity. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023; 16(2): 148.

17. SAMPAIO MFS, et al. Therapeutic applicability of cannabidiol and other phytocannabinoids in epilepsy, multiple sclerosis and Parkinson's disease and in comorbidity with psychiatric disorders. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2024; 134(5): 574-601.
18. SEXTON M, et al. Cannabis use by individuals with multiple sclerosis: effects on specific immune parameters. *Inflammopharmacology*, 2014; 22(5): 295-303.
19. SILVA TDA. Os efeitos da terapia com fotobiomodulação sistêmica em indivíduos com esclerose múltipla remitente recorrente. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) – Universidade Nove de Julho, 2020.
20. STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of nonrandomized studies. *European Journal of Epidemiology*, 2010; 25(9): 603-605.
21. STERNE JA, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 2016; 355: i4919.
22. STERNE JAC, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019; 366: 14898.
23. TALBOT J, et al. Relationship between cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and tissue damage in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2022; 68: 104209.
24. VUOLO F, et al. Evaluation of serum cytokines levels and the role of cannabidiol treatment in animal model of asthma. *Mediators of Inflammation*, 2015; 2015: 1-5.
25. YONG VW. Microglia in multiple sclerosis: protectors turn destroyers. *Neuron*, 2022; 110(21): 3534-3548.