



CENTRO UNIVERSITÁRIO SOCIESC - UNISOCIESC

CAMPUS ANITA GARIBALDI

FABIANA AMÉRICO RIBEIRO

LARIANY DE LARA DA SILVA

**A EFICÁCIA DA CANNABIS NO TRATAMENTO DE ESPASTICIDADE EM
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

JOINVILLE

2023



CENTRO UNIVERSITÁRIO SOCIESC - UNISOCIESC

CAMPUS ANITA GARIBALDI

CURSO DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

FABIANA AMÉRICO RIBEIRO

LARIANY DE LARA DA SILVA

**A EFICÁCIA DA CANNABIS NO TRATAMENTO DE ESPASTICIDADE EM
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso Submetido a
Sociedade Educacional Santa Catarina como
parte dos requisitos para obtenção do grau de
bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Caio Cesar Sestile

JOINVILLE

2023

FABIANA AMÉRICO RIBEIRO
LARIANY DE LARA DA SILVA

A EFICÁCIA DA CANNABIS NO TRATAMENTO DE ESPASTICIDADE EM
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Este trabalho foi julgado e aprovado em sua
forma final, sendo examinado pelos professores
da Banca Examinadora.

Joinville, 25 de junho de 2023.

Prof. Caio Cesar Sestile, Dr. (Orientador)

Prof. Ludmila Vilela, Me. (Membro Interno)

Prof. Bruna Carolina dos Santos, Esp. (Membro Externo)

RESUMO

A Cannabis é uma planta originária da Ásia Central, pertence à família cannabaceae, é utilizada há séculos pela humanidade para diversas finalidades, incluindo práticas medicinais. Recentemente a Indústria farmacêutica passou a considerar a Cannabis uma alternativa de minimizar danos físicos causados por algumas doenças devido a seu grande potencial terapêutico, dentre elas a Esclerose Múltipla (EM), que é uma doença autoimune provocada por mecanismos inflamatórios, caracterizada pela desmielinização dos neurônios, e sua evolução afeta o sistema nervoso central (SNC). A progressão da doença consequentemente contribui para o agravamento dos sintomas, inclusive a espasticidade, que é uma complicação comum na EM, e afeta muito a qualidade de vida desses pacientes. O objetivo geral do presente estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do uso terapêutico da cannabis sativa no tratamento dos sintomas de espasticidade da EM, bem como demonstrar o grau terapêutico do tratamento e avaliar a segurança do tratamento ao longo prazo. A metodologia aplicada é caracterizada como uma revisão integrativa, em que foram utilizados periódicos acadêmicos nacionais e internacionais, tais como: PubMed/Medline e BVS, identificando estudos que foram publicados no período de 2010 a 2022 e que abordaram a questão norteadora. Os resultados apontaram que diante do exposto, as pesquisas que avaliaram os efeitos das medicações contendo cannabis na espasticidade da EM encontraram na sua maioria efeitos positivos no tratamento deste sintoma. Além disso, observou-se que de modo geral houve uma boa tolerância, eficácia e segurança dos usuários. Entretanto, os estudos avaliados mostram que algumas formas de administração podem ser mais eficazes que outras e podem apresentar efeitos colaterais. Desta forma vê-se a necessidade de gerar estudos com maiores proporções, onde os efeitos do medicamento a longo prazo devem ser observados, para que as suas características farmacológicas e efeitos benéficos para a EM, sobretudo na espasticidade causada pela mesma sejam mais bem avaliadas.

Palavras chaves: Cannabis, esclerose múltipla, espasticidade.

ABSTRACT

Cannabis is a plant originating in Central Asia, belonging to the cannabaceae family, which has been used for centuries by mankind for various purposes, including medicinal practices. Recently, the Pharmaceutical Industry began to consider Cannabis as an alternative to minimize physical damage caused by some diseases due to its great therapeutic potential, among them Multiple Sclerosis (MS). MS is an autoimmune disease triggered by inflammatory buds, characterized by demyelination of neurons, and its evolution has affected the central nervous system (CNS). The progression of the disease consequently contributes to the worsening of symptoms, including spasticity, which is common in MS, and greatly affects the quality of life of these patients. As a general objective, the present study sought to evaluate the efficacy and safety of the therapeutic use of cannabis sativa in the treatment of spasticity symptoms in MS, through an integrative review, as well as to demonstrate the therapeutic degree of the treatment and evaluate the safety of the treatment throughout the term. The applied methodology is characterized as an integrative review, in which national and international academic journals, such as PubMed/Medline and VHL, identify studies published from 2010 to 2022 and that address the guiding question. The results showed that given the above, studies that evaluated the effects of medications containing cannabis on MS spasticity found mostly positive effects in the treatment of this symptom. In addition, it was observed that in general there was a good tolerance, efficacy, and safety of users. However, the evaluated studies show that some forms of administration may be more effective than others and may have side effects. In this way, we see the need to generate studies with larger proportions, where the long-term effects of the drug must be observed, so that its pharmacological characteristics and immunological effects for MS, especially in the spasticity caused by it, are better evaluated.

Keywords: Cannabis, multiple sclerosis, spasticity.

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
METODOLOGIA	9
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	13
CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS	16

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune provocada por mecanismos inflamatórios, caracterizada pela desmielinização dos neurônios. A causa da doença da EM ainda é de origem desconhecida, porém a hipótese mais aceita é de que a patologia apresenta predisposição genética e fatores ambientais, como: tabagismo, obesidade e baixos níveis de vitamina D, dão início à desordem do sistema imunológico, sendo assim, considerada uma doença autoimune (STADELMANN, 2011).

O processo fisiopatológico está associado com sistema imunológico, mediada através da ativação dos linfócitos T e B, contudo este processo de ativação gera reações inflamatórias, por sua vez, as células efetoras atravessam a barreira hemato-encefálica, posteriormente migram para SNC, desta forma, o contato citotóxico das células imunológicas com as células neuronais danificam a bainha de mielina, uma substância adiposa, que envolve o axônio, sendo parte da estrutura do neurônio, que tem como objetivo impulsionar os sinais nervosos para outras células, estabelecendo uma comunicação entre o encéfalo e a medula espinhal (NEUMANN et al., 2002). No entanto, as lesões acometidas através da ativação das células efetoras, ocasionam uma desconexão entre os sinais nervosos, sendo assim, comprometendo a comunicação das células nervosas do cérebro e da medula espinhal, resultando em perdas sensoriais, movimentos, rigidez muscular e outros sintomas associados à EM, de acordo com o local lesionado (MAIA et al., 2008; PINTO, 2011; SPEM, 2015; SUEROGARCÍA et al., 2015).

A progressão da doença contribui para o agravamento dos sintomas. Dentre eles, a espasticidade, que é uma complicação comum na EM. Estudos indicam que 3/4 dos pacientes possuem algum grau de espasticidade, complicação que restringe a prática de atividades diárias, comprometendo a mobilidade motora do indivíduo, ocasionada por rigidez muscular, espasmos, dor, e sintomas associados. Desta forma, pode-se observar que a medida em que a doença evolui, as condições da EM impactam diretamente na qualidade de vida de seus portadores (RIZZO et al, 2004; BENSMAIL D et al, 2012; ARROYO, 2014)

Embora seja uma doença de etiologia desconhecida, estudos indicam cerca de 35 mil portadores da doença, na faixa etária dos 20 aos 50 anos, no Brasil, e em torno de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo (ABEM, 2014).

Estudos realizados na Alemanha e na Espanha comprovaram que cerca da metade dos indivíduos com sintomas de espasticidade da EM não estavam recebendo os medicamentos anti-espasticidade de forma adequada. Além disso, mostrou a eficácia limitada dos medicamentos utilizados no tratamento e o baixo nível de satisfação entre os médicos e pacientes (ARROYO, 2014).

Nesse contexto, uma nova possibilidade terapêutica vem ganhando visibilidade, a Cannabis, que é uma planta originária da Ásia Central, pertence à família Cannabaceae, suas espécies mais conhecidas são *C. sativa* e *C. indica*, contendo propriedades fitocanabinoides, sendo os mais comuns CBD e THC (GIACOPPO et al., 2014). A *Cannabis Sativa* geralmente apresenta doses mais baixas de CBD e maiores doses de THC, sendo assim, possui efeitos mais psicoativos, e Cannabis Indica contém níveis mais altos de CBD e doses mais baixas de THC, promovendo ação mais relaxante. (SMALL et al.; 2015)

Os canabinóides THC e CBD agem no sistema canabinóide endógeno (ECS) e tem como papel fulcral na homeostasia de diversos sistemas biológicos. Esse sistema é constituído por uma ação entre enzimas, receptores e canabinóides. As enzimas envolvidas no seu metabolismo com função de ativar os receptores canabinóides são a anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2AG). Os endocanabinóides são sintetizados a partir de precursores membranares então com isso a síntese de anandamida é mediada por uma fosfolipase específica (arachidonoyl- phosphatidylethanolamine-phospholipase) enquanto o 2-AG é sintetizado através de uma outra lipase diacylglycerol lipase. Uma vez sintetizados, os endocanabinóides são rapidamente degradados.

A AEA é degradada por uma hidrólase das amidas dos ácidos gordos (FAAH) enquanto o 2-AG é degradado pela FAAH ou por uma lipase de gliceróis. Os canabinóides são responsáveis por inibir a enzima FAAH, impedindo que a mesma degrade a anandamida e o 2AG, aumentando assim a sua ação, com isso os receptores CB1 e CB2 são ativados. O Receptor CB1 é principalmente expresso a nível do sistema nervoso central e medeia os efeitos psicotrópicos dos canabinóides enquanto o CB2 está localizado principalmente em órgãos e tecidos periféricos, atuando no sistema imunológico (FONSECA et al., 2013).

Recentemente estudos em mamíferos demonstraram que o sistema canabinóide (SE) tem efeito neuro protetor e que o uso de canabinóides podem interferir na ativação da micróglia e impedir migração das células do sistema

imunológicas para o sistema nervoso central, ou seja, possuem efeito imunomodulador, diminuindo a inflamação. Portanto, acredita-se que o uso de cannabis possa ser uma boa opção de tratamento para portadores de espasticidade relacionados com a EM (MARTIN ÁA et al., 2008).

Alguns estudos vêm demonstrando que as medicações canabinoides podem trazer alguns benefícios para os seres humanos, incluindo efeitos anti-inflamatórios, ação antioxidante e ação neuro protetora, assim, estes resultados têm gerado interesse na comunidade científica em explorar a aplicabilidade desta substância em outras doenças neurodegenerativas (GIACOPPO et al. 2014; KLUGER et al. 2015).

Atualmente, a Indústria farmacêutica passou a considerar a Cannabis uma alternativa de minimizar danos físicos causados por algumas doenças devido a seu grande potencial terapêutico, apesar de apresentar compostos psicoativos que alteram a atividade cognitiva, é utilizada há séculos pela humanidade para diversas finalidades, como: rituais religiosos, práticas medicinais e atualmente, para fins recreativos (BONFÁ et al., 2008; OLIVEIRA, 2009).

Desta forma, iniciou-se um interesse pelos mecanismos de ação e eficácia do tratamento com a cannabis na espasticidade da EM, gerando questionamentos sobre a eficácia e a segurança da cannabis no tratamento de espasticidade relacionada a EM.

De acordo com o estudo de Arroyo (2014), o uso da Cannabis medicinal iniciou no ano de 2014 na Europa, com a comercialização do Spray Bucal Sativex, medicamento que contém como princípio ativo a cannabis, sendo indicado como opção de tratamento para espasticidade relacionada à EM.

No ano de 2019, o uso da Cannabis medicinal foi aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária por meio da Resolução nº 327/2019, dessa forma, tornando-se possível a comercialização e dispensação de medicamentos à base de Cannabis (ANVISA, 2019).

Considerando os resultados promissores da cannabis medicinal em doenças neurodegenerativas, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e a segurança do uso terapêutico da cannabis no tratamento dos sintomas de espasticidade da EM, através de uma revisão integrativa.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa. Esta metodologia de trabalho consiste em um compilado de pesquisas sobre um determinado assunto, possibilitando encontrar resultados mais consistentes baseados na avaliação das pesquisas realizadas. A revisão integrativa é um tipo de pesquisa que permite uma avaliação crítica e a síntese de evidências disponíveis sobre o tema pesquisado, possibilitando assim um levantamento dos dados e informações disponíveis na literatura para atualização de novos conhecimentos e intervenções. Nas palavras de De-La-Torre-Ugarte-Guanilo, Takahashi e Bertolozzi (2011, p. 1261) é "uma metodologia rigorosa proposta para: identificar os estudos sobre um tema em questão, aplicando métodos explícitos e sistematizados de busca; avaliar a qualidade e validade desses estudos, assim como sua aplicabilidade".

O trabalho obedece às seguintes fases: A primeira fase é a identificação do tema e a formulação do objetivo da pesquisa; a segunda delas, é a definição dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa para que seja possível montar a amostragem. Posteriormente realiza-se a coleta dos dados que serão extraídos dos estudos para em seguida, realizar uma análise crítica dos estudos selecionados e interpretar os resultados para a apresentação das sínteses analisadas dos resultados e a conclusão dos conteúdos. Deste modo, seguindo a primeira etapa, elaborou-se a pergunta norteadora deste trabalho: "Qual a eficiência terapêutica da Cannabis no tratamento dos sintomas de espasticidade em pacientes com EM?"

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: *Web of Science* e *National Library of Medicine* (PubMed/Medline) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os seguintes descritores foram utilizados: Cannabis, Esclerose Múltipla e Espasticidade.

Os critérios de inclusão para este estudo foram: Artigos publicados no período de 2010 a 2022, que abordaram a questão norteadora. Também foram incluídos artigos publicados em português e inglês, com textos completos disponíveis online. E os critérios de exclusão foram: artigos que não avaliavam a espasticidade, artigos incompletos, indisponíveis e resumos.

A seleção dos artigos para esta revisão ocorreu por meio de leitura de títulos, resumos, e em seguida, a leitura dos textos de forma íntegra aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Desta forma, foram encontrados 57 artigos, após verificação de quais artigos seriam pertinentes para o presente trabalho excluíram-se 43 artigos,

totalizando ao final 13 artigos utilizados para esta revisão. Dos 13 artigos selecionados foram coletados dados referentes aos títulos, ano de publicação, nome dos autores, objetivos, metodologia, resultados e conclusões.

A busca, a avaliação e a seleção dos estudos foram feitas por dois revisores, e ao final foi realizada uma discussão para verificar quais artigos de fato seriam incluídos na revisão, com base no consenso do grupo, a fim de minimizar os riscos e vieses.

RESULTADOS

Na figura 1 são apresentados por meio de um fluxograma dos processos para escolha dos artigos utilizados no presente estudo, onde apresenta a identificação total dos artigos, a seleção, elegibilidade e inclusão dos mesmos.

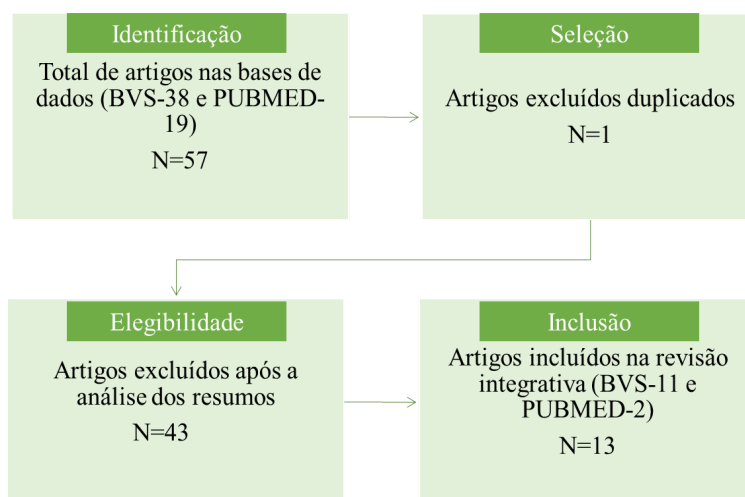


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de artigos

Na tabela 1 são apresentados os resultados da pesquisa bibliográfica, cuja organização se dá conforme o ano, os autores, o título e os objetivos. Dos 13 artigos selecionados, 11 estudos foram encontrados no BVS, 2 deles foram encontrados nas bases PubMed.

Tabela 1: Pesquisa bibliográfica

AUTORES	ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	RESULTADOS
---------	-----	--------	-----------	------------

Arroyo et al	2014	Impact of Sativex® on quality of life and activities of daily living in patients with multiple sclerosis spasticity.	Avaliar a qualidade de vida em ensaios controlados randomizados em condições de prática clínica e pesquisa em usuários ao longo prazo.	Observou-se melhora no quadro de espasticidade da EM, relacionados com o uso do Sativex, traduzem em benefícios na qualidade de vida e atividade diária dos pacientes ao longo prazo que responderam ao tratamento.
Collins, et al	2014	Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice—results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity.	O estudo aqui descrito examina a eficácia, benefícios e efeitos adversos de um CBM específico (Sativex-) em indivíduos com espasticidade devido à EM em um estudo multicêntrico, de fase III, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos de 6 semanas.	Este estudo mostrou que, durante um período de 6 semanas de uso, os indivíduos classificaram o CBM como significativamente mais eficaz do que o placebo no alívio de sua espasticidade. Os resultados secundários não atingiram significância estatística, mas foram todos a favor da CBM.
Corey-Bloom J et al	2012	Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial.	Determinar o efeito a curto prazo da cannabis (fumada) sobre sintoma de espasticidade da EM.	Observou-se um efeito benéfico para sintomas de espasticidade. Embora, a forma farmacêutica apresentou maiores efeitos cognitivos aos pacientes. Contudo, maiores estudos serão necessários para avaliar se em baixas doses poderá causar menor efeito cognitivo.
De Blasiis et al	2021	Short- and long-term effects of Nabiximols on balance and walking assessed by 3D-gait analysis in people with Multiple Sclerosis and spasticity	Assim, o principal objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos imediatos do Sativex em uma amostra homogênea de pwMS usando escalas clínicas precisas e análises de marcha 3D instrumentais, a fim de melhor quantificar as variações funcionais do primeiro dia na espasticidade, equilíbrio e caminhada e verifique também o seu comportamento após 4 semanas.	O estudo mostrou que o tratamento com Sativex pode ter um efeito imediato na espasticidade, melhorando também o equilíbrio e a marcha em pacientes com espasticidade resistente.
Di marzo et al	2015	Placebo effects in a multiple sclerosis spasticity enriched clinical trial with the oromucosal cannabinoid spray (THC/CBD): dimension and possible causes.	Verificar efeito placebo nos grandes ensaios clínicos não EDS((Estudos de Design Enriquecido;) de spray THC/CBD na espasticidade da EM, tentando estimar o peso do efeito placebo na medicação durante as 4 semanas da fase de enriquecimento do estudo EDS revisado.	Após o agrupamento de dados dos ensaios clínicos de spray de THC/CBD com um braço de placebo desde o início (ou seja, respondedores iniciais), a redução geral média na pontuação NRS de espasticidade de EM relatada em pacientes randomizados para placebo atingindo 20% ou mais a melhora após 4 semanas foi de -2,57 pontos.

Haupts et al	2016	Influence of Previous Failed Antispasticity Therapy on the Efficacy and Tolerability of THC:CBD Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis Spasticity.	Avaliar se o histórico de tratamento anti espasticidade influenciou no a segurança do spray bucal THC CBD em pacientes com espasticidade da EM.	O Spray Oral TCH CBD proporciona alívio consistente e boa tolerabilidade em pacientes com espasticidade da EM, independente do seu histórico de pré tratamento.
Jolana et al	2018	Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial.	Definir a eficácia do spray oral (Sativex) como terapia complementar ao tratamento de anti espasticidade em pacientes com espasticidade moderada e grave da EM.	Notou-se através dos estudos que, o spray apresentou melhora do quadro na espasticidade em comparação ao medicamento de 1º linha de forma isolada. (Usar parágrafo pronto)
Meuth et al	2020	Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial.	Determinar e avaliar se as diferenças na gravidade, duração e início dos sintomas de espasticidade em pacientes com EM resistente pode influenciar a resposta do tratamento com Tetrahidrocanabidiol: cannabidiol THC-CBD	Observou-se que, na escala resistente, os pacientes se beneficiaram em relação à melhora no quadro de dor, mas não na espasticidade. E na escala de EM moderado seus efeitos foram significativos em sintomas de espasticidade e dor.
Patti F et al	2016	Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity.	O objetivo do estudo foi descrever a eficácia do Sativex e o perfil de eventos adversos em uma grande população de pacientes italianos com EM na prática diária	Neste ensaio clínico, após um período de teste simples cego de THC:CBD de 4 semanas, 47% dos pacientes apresentaram uma melhora inicial na espasticidade avaliada pela escala NRS de espasticidade de MS de 0 a 10 (definida como uma redução de 20% vs. linha de base). Durante a segunda fase, consistindo em uma randomização duplo cega dos respondedores iniciais para continuar com o tratamento THC:CBD ou placebo, uma proporção significativamente maior de pacientes recebendo THC:CBD alcançou uma resposta clinicamente relevante (definida como uma ≥ redução de 30% em sua pontuação NRS de linha de base). contrapor di marzo
Serpell et al	2013	Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis.	Relatar a segurança e tolerabilidade do uso continuado de Sativex no tratamento da espasticidade devido à EM,	Este estudo de extensão aberto de longo prazo forneceu a oportunidade de observar a segurança, tolerabilidade e manutenção do efeito do Sativex com uso crônico.
Syed et al	2014	Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex®): a review of its	Esta revisão enfoca as propriedades farmacológicas, eficácia	o THC/CBD adicional é um tratamento eficaz e bem tolerado para pacientes

		use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis.	clínica e tolerabilidade do THC/CBD em pacientes adultos com espasticidade relacionada à EM.	com espasticidade relacionada à EM que não responderam adequadamente a outros medicamentos anti espasticidade.
Tiina Rekand	2017	THC:CBD spray and MS spasticity symptoms: data from latest studies.	O objetivo deste artigo será fornecer uma atualização da nova experiência clínica com spray oral de THC:CBD envolvendo mais 1.000 pacientes com espasticidade de EM (aproximadamente 150 em estudos clínicos que investigam os efeitos da droga na capacidade de dirigir (observacional) e na função cognitiva (ensaio clínico randomizado) e 900 em estudos de vigilância pós-comercialização).	No geral, os dados apóiam uma relação benefício-risco positiva para o spray oral de THC:CBD em uso a longo prazo.
Trojano	2016	THC:CBD Observational Study Data: Evolution of Resistant MS Spasticity and Associated Symptoms.	É um estudo observacional prospectivo que coleta dados de resultados clínicos da vida real em pacientes com espasticidade de esclerose múltipla (EM) resistente ao tratamento tratados com spray bucal de THC:CBD na prática clínica de rotina.	Dados da vida real do MOVE 2-Italy confirmam que o spray bucal de THC:CBD complementar é uma opção de tratamento eficaz e bem tolerada para pacientes com espasticidade de EM resistente ao tratamento na prática clínica diária.

DISCUSSÃO

A espasticidade é um sintoma incapacitante apresentado por pacientes com EM os sintomas associados à dor impactam diretamente a qualidade de vida dos portadores da doença. É estimado que cerca 2,5 milhões de pessoas sejam afetadas pela EM no mundo, sendo 35 mil deles no Brasil, na faixa etária dos 20 aos 50 anos (ABEM, 2014).

O tratamento da EM é realizado através de medicamentos orais, sendo eles regulados pelo Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE), que buscam por meio de diretrizes, contribuir no tratamento da EM, garantindo a melhora clínica dos pacientes. Contudo, atualmente, os medicamentos disponíveis para tratamento, possuem eficácia limitada e baixo nível de satisfação para os pacientes, segundo estudos (NCGC, 2014; HAUPTS, 2016 ARTIGO).

Em alternativa aos meios atuais de tratamento, a cannabis tornou-se uma opção de tratamento para a espasticidade da EM. Estudos indicam que pacientes tratados com canabidiol apresentaram melhora do quadro da espasticidade em comparação aos medicamentos de 1º linha, tal como o baclofen, clonidina e morfina. Esses medicamentos atuam por diferentes mecanismos, com o objetivo de diminuir a excitabilidade dos reflexos espinhais (JOLANA, 2018). Do mesmo modo, De Blassis 2021 mostrou que o tratamento com canabidiol comparado aos medicamentos convencionais, tem um efeito imediato para tratar a espasticidade, melhorando também o equilíbrio e a marcha em pacientes com espasticidade resistente.

Em comparação ao tratamento placebo foi realizada uma pesquisa por Patti et al em simples cego de THC:CBD, onde apresentou uma melhora nos sintomas em 47% dos pacientes, o tratamento alcançou uma resposta clinicamente relevante. Por outro lado, Di Marzo e Collins mostraram que embora o cannabis tenha tido resultados benéficos em comparação ao placebo, os resultados não atingiram significância estatísticas, mas todos foram a favor do tratamento com o canabidiol.

No estudo realizado por Corey (2012), foi observado que a cannabis em outras apresentações farmacêuticas possuem impacto no tratamento da espasticidade relacionada à EM. Através de sua pesquisa, observou-se que a cannabis inalada apresenta efeito benéfico e imediato no tratamento da espasticidade e dor neuropática. No entanto, a forma farmacêutica apresentou maiores efeitos adversos cognitivos aos pacientes comparada a outras formas farmacêuticas, sendo elas pílulas ou spray, que também apresentam redução na dor e espasticidade, porém em resultados mais leves. Contudo, o autor determina que estudos maiores e de longo prazo devem ser realizados para confirmar se doses mais baixas podem resultar em efeitos benéficos com menor impacto cognitivo.

Arroyo (2014) evidenciou que o canabidiol não só melhorou o quadro de espasticidade, mas também trouxe benefício em relação a qualidade de vida dos pacientes como um todo quando tratando se de um tratamento a longo prazo, da mesma forma a pesquisa de Trojano de 2016 mostra que o tratamento é uma opção bem tolerada pelos pacientes na prática clínica.

É importante destacar que estudos realizados por Meuth et al observou-se que, na escala resistente, os pacientes se beneficiaram em relação à melhora no

quadro de dor, mas não na espasticidade. E na escala de EM moderado seus efeitos foram significativos em sintomas de espasticidade e dor.

No estudo de Serpell (2013) foi possível observar que o uso da Cannabis apresenta boa segurança, tolerabilidade e manutenção do efeito em pacientes em uso crônico do Sativex. Dessa forma, sendo uma alternativa eficiente em comparação aos medicamentos convencionais, visto que alguns desses medicamentos podem causar efeitos indesejáveis.

Da mesma forma, a pesquisa de Syed e colaboradores de 2014 encontrou que o THC/CBD é bem eficaz e tolerado para o tratamento de pacientes com espasticidade relacionada à EM que não obtiveram bons resultados com outros medicamentos anti-espasticidade.

Adicional a isso, o estudo de Tiina Rekand de 2017 encontrou que de modo geral, os dados mostram uma relação positiva levando em consideração o risco/benefício para o spray oral de cannabis para seu uso a longo prazo, e não apresentou efeitos cognitivos maléficos e alteração no humor.

Com base no exposto, as pesquisas que avaliaram os efeitos das medicações contendo cannabis na espasticidade da EM encontraram na sua maioria efeitos positivos no tratamento deste sintoma.

Além disso, observou-se que de modo geral houve uma boa tolerância, eficácia e segurança dos usuários. Ainda, foi observado que algumas formas farmacêuticas, como o spray oral, apresentaram melhores resultados e menos efeitos adversos em comparação às outras formas de administração.

CONCLUSÃO

Diante do exposto nas pesquisas sobre o canabidiol pode se observar nos estudos uma melhora significativa no tratamento da espasticidade, no geral há uma relação benefício-risco positiva para as apresentações via oral a longo prazo, no entanto a cannabis inalada há efeitos adversos que embora amenize a espasticidade de forma imediata, pode comprometer as funções cognitivas.

Desta forma, vê-se a necessidade de gerar estudos com maiores proporções, onde os efeitos do medicamento a longo prazo devem ser observados, para que as suas características farmacológicas e efeitos benéficos para a EM, sobretudo na espasticidade causada pela mesma sejam melhor avaliadas.

REFERÊNCIAS

ADE, D T; MAKELA, P M; HOUSE, H; BATEMAN, C; ROBSON, P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 639-645, set. 2006. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458505070618>.

ARROYO, Rafael; VILA, Carlos; DECHANT, Kerry L. Impact of Sativex ® on quality of life and activities of daily living in patients with multiple sclerosis spasticity. **Journal Of Comparative Effectiveness Research**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 435-444, jul. 2014. Becaris Publishing Limited. <http://dx.doi.org/10.2217/cer.14.30>.

BONFÁ, L.; Vinagre, R. C.O.; Figueiredo, N. V. de. Cannabinoids in Chronic Pain and Palliative Care. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v.58, n.3, p. 267-279, 2008.

COLLIN, C.; DAVIES, P.; MUTIBOKO, I. K.; RATCLIFFE, S.. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. **European Journal Of Neurology**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 290-296, 23 fev. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01639.x>.

Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, Gouaux B. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2012 Jul 10;184(10):1143-50. doi: 10.1503/cmaj.110837. Epub 2012 May 14. PMID: 22586334; PMCID: PMC3394820.

De Blasiis P, Siani MF, Fullin A, Sansone M, Melone MAB, Sampaolo S, Signoriello E, Lus G. Short and long term effects of Nabiximols on balance and walking assessed by 3D-gait analysis in people with Multiple Sclerosis and spasticity. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102805. doi: 10.1016/j.msard.2021.102805. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33862313.

HAUPTS, Michael; VILA, Carlos; JONAS, Anna; WITTE, Kerstin; ÁLVAREZ-OSSORIO, Lourdes. Influence of Previous Failed Antispasticity Therapy on the Efficacy and Tolerability of THC: cbd oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. **European Neurology**, [S.L.], v. 75, n. 5-6, p. 236-243, 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000445943>.

GIACOPPO, S.; MANDOLINO, G.; GALUPPO, M.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. *Molecules*, v.19, n.11, p.18781–18816, 2014.

Jolana Marková, Ute Essner, Bülent Akmaz, Marcella Marinelli, Christiane Trompke, Arnd Lentschat & Carlos Vila (2019) Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial, *International Journal of Neuroscience*, 129:2, 119-128, DOI: 10.1080/00207454.2018.1481066

MAIA, L. A. C. R.; VIEGAS, J.; AMARAL, M. Esclerose Múltipla: conhecer para desmistificar. *Psicologia em Portugal*, 2008.

MARZO, Vincenzo di; CENTONZE, Diego. Placebo Effects in a Multiple Sclerosis Spasticity Enriched Clinical Trial with the Oromucosal Cannabinoid Spray (THC/CBD): dimension and possible causes. **Cns Neuroscience & Therapeutics**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 215-221, 4 dez. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12358>.

MEUTH, Sven G; HENZE, Thomas; ESSNER, Ute; TROMPKE, Christiane; SILVÁN, Carlos Vila. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the savant randomized clinical trial. **International Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 130, n. 12, p. 1199-1205, 1 mar. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00207454.2020.1730832>.

Neumann H, Medana I, Bauer J, Lassmann H (2002) Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci.*, 25(6):313-9

PATTI, F; MESSINA, S; SOLARO, C; AMATO, M P; BERGAMASCHI, R; BONAVIDA, S; BOSSIO, R Bruno; MORRA, V Brescia; COSTANTINO, G F; CAVALLA, P. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [S.L.], v. 87, n. 9, p. 944-951, 9 maio 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2015-312591>.

PINTO, C. M. F. Mecanismos Neurais e Psicofisiológicos das Emoções na Esclerose Múltipla: Processamento Cognitivo de Estímulos Emocionais na Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente. Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologia, Faculdade de Psicologia, p.1-103, 2011.

REKAND, Tiina. THC: cbd spray and ms spasticity symptoms. **European Neurology**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 4-9, 2014. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000357742>.

SERPELL, Michael G.; NOTCUTT, William; COLLIN, Christine. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. **Journal Of Neurology**, [S.L.], v. 260, n. 1, p. 285-295, 10 ago. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6634-z>.

SMALL, E. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *The Botanical Review*, v. 81, n. 3, p. 189–294, 19 Sep. 2015

SOCIEDADE PORTUGUESA DE ESCLEROSE MÚTIPLA-SPEM. (2015). O que é a Esclerose Múltipla? Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla Web site. Disponível em: <<http://www.spem.pt/esclerose-multipla/o-que-e-a-esclerosemultipla>>. Acesso em: 28/04/2023.34

SUERO-GARCÍA, C.; MATÍN-BANDERAS, L.; HOLGADO, M. A. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. Facultad de Farmacia Universidad de Sevilla, v.56, n.2, p. 77–87, 2015

SYED, Yahiya Y.; MCKEAGE, Kate; SCOTT, Lesley J.. Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (Sativex®): a review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. **Drugs**, [S.L.], v. 74, n. 5, p. 563-578, 27 mar. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-014-0197-5>.

TROJANO, Maria. THC: cbd observational study data. **European Neurology**, [S.L.], v. 75, n. 1, p. 4-8, 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000444235>.

Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., & Thompson, A. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 362(9395), 1517–1526. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14738-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14738-1)