



Explorando o Potencial Terapêutico da Cannabis Medicinal na Esclerose Múltipla

Ana Luiza Morgado Costa¹, Leonardo Pereira Levada¹, João Vitor Della Torre Soler¹, Pedro Paiva¹, Leonardo Ferro Radicchi¹, Jeferson Cavalcante Ribeiro¹, Maria Clara de Oliveira Lemes¹, Camila Castelo Branco Pupe²

REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

O uso medicinal da cannabis remete à diversas sociedades antigas com os mais variados objetivos, como o controle da dor e da ansiedade. Apesar do preconceito contemporâneo pelo uso recreativo da cannabis e seus derivados, estes estão entre os medicamentos mais estudados da atualidade, em especial no tratamento de condições neurológicas refratárias, como a Esclerose Múltipla. A revisão abrangeu estudos recentes sobre o uso da cannabis medicinal no tratamento da Esclerose Múltipla (EM), destacando diferentes canabinóides e sua eficácia em sintomas como espasticidade, dor central, disfunção urinária e qualidade do sono. Enquanto alguns canabinóides mostraram benefícios significativos em estudos, como o nabiximols e o THC/CBD em spray oromucosal, a eficácia da Cannabis Sativa fumada permanece incerta. A revisão também enfatizou desafios, como efeitos adversos, falta de informações cruciais nos estudos e a emergência do VSN16R como uma potencial alternativa. Estudos sobre os efeitos a longo prazo apresentaram resultados discrepantes, ressaltando a necessidade de mais pesquisas. A análise econômica abordou a questão da custo-efetividade, destacando a importância de considerar não apenas aspectos clínicos, mas também impactos financeiros. A partir dessa revisão, conclui-se que há melhorias nos sintomas da EM, além de apontar desafios e destaca a importância de superar barreiras éticas, econômicas e políticas para avançar nas pesquisas sobre cannabis medicinal.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, cannabis medicinal, tratamento.

Exploring the Therapeutic Potential of Medicinal Cannabis in Multiple Sclerosis

ABSTRACT

The medicinal use of cannabis dates back to various ancient societies with diverse objectives, such as pain and anxiety control. Despite contemporary prejudice against the recreational use of cannabis and its derivatives, they are among the most studied medications today, especially in the treatment of refractory neurological conditions like Multiple Sclerosis (MS). The review encompassed recent studies on the use of medicinal cannabis in the treatment of MS, highlighting different cannabinoids and their effectiveness in symptoms such as spasticity, central pain, urinary dysfunction, and sleep quality. While some cannabinoids have shown significant benefits in studies, such as nabiximols and THC/CBD in oromucosal spray, the efficacy of smoked Cannabis Sativa remains uncertain. The review also emphasized challenges such as adverse effects, lack of crucial information in studies, and the emergence of VSN16R as a potential alternative. Studies on long-term effects yielded disparate results, underscoring the need for further research. Economic analysis addressed the issue of cost-effectiveness, highlighting the importance of considering not only clinical aspects but also financial impacts. From this review, it is concluded that there are improvements in MS symptoms, while also pointing out challenges and underscoring the importance of overcoming ethical, economic, and political barriers to advance research on medicinal cannabis.

Keywords: Multiple sclerosis, medical cannabis, treatment.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal Fluminense. ²PhD em Neurologia e Neurociências; Neurologista e Neurofisiologista Clínica; Professora adjunta de Neurologia da Universidade Federal Fluminense.

Dados da publicação: Artigo recebido em 12 de Fevereiro e publicado em 02 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p190-214>

Autor correspondente: Ana Luiza Morgado Costa anamorgado@id.uff.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

1.1 Definição

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante do SNC de caráter inflamatório, crônico e progressivo (MUTLUAY et al, 2007; SAVCI et al, 2005). É uma das principais doenças neurológicas em adultos, atingindo uma prevalência máxima de 0,21% entre adultos de 50 a 54 anos e prevalência de 0,13% entre todas as idades na população dos Estados Unidos (IHME GBD Tool, 2017).

A doença costuma se manifestar em adultos jovens, com um pico de incidência entre 20 e 40 anos. As mulheres são mais acometidas que os homens em uma proporção de 2 para 1 (MOREIRA et al., 2000).

No que se trata do perfil epidemiológico dessa patologia, observa-se que ela afeta cerca de 2,9 milhões de pessoas ao redor do mundo, sendo mais prevalente em países nórdicos e na América do Norte, e menos prevalente na Ásia e na África. O Brasil também apresenta baixos índices, assim como o restante da América do Sul, com uma prevalência de 19 a cada 100.000 indivíduos afetados pela EM (IHME MS Worldwide, 2023).

1.2 Fisiopatología

Dentre os mecanismos mais bem esclarecidos e envolvidos na fisiopatologia da EM, há o processo inflamatório autoimune decorrente de uma cascata inflamatória desencadeada por linfócitos T ativadas que levam, como produto final, a ativação de macrófagos produtores de protease e fator de necrose tumoral (TNF), os quais causam a destruição dos oligodendrócitos - células produtoras da bainha de mielina dos neurônios. (BOSNJAK-PASIC et al., 2009).

Outro mecanismo envolve o desequilíbrio da homeostase celular e do metabolismo energético pelo prejuízo no funcionamento mitocondrial. Esse processo envolve tanto a participação de macrófagos produtores de óxido nítrico, inibindo a respiração mitocondrial P (BOGDAN, C., 2001), quanto o desbalanço de glutamato, um importante neurotransmissor excitatório do SNC que em excesso possui alta neurotoxicidade (GROOM et al., 2003).

Dentre os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da EM, estão o componente genético, o qual torna maior o risco de se desenvolver a doença na presença de história familiar (KORN, T., 2008), assim como os fatores ambientais, como tabagismo e estado nutricional (LAUER, K., 2010) e também obesidade e deficiência de vitamina D (FRAGOSO, Y., 2014).

Como consequência da perda de mielina e da resposta inflamatória ocasionada pela participação de múltiplos mediadores inflamatórios tem-se o prejuízo na condução neuronal como mecanismo base dessa doença. Isso resulta no prejuízo da comunicação e execução de funções básicas integradas pelo SN (SMITH et al., 1999).

Essas lesões se distribuem de maneira heterogênea e se concentram na substância branca do sistema nervoso central, incluindo o trato óptico, cérebro, tronco e medula espinhal (RODRIGUES, et al 2008). O principal sintoma resultante dessa alteração é a espasticidade e fadiga, o qual pode ser acompanhado de espasmos, distúrbio da marcha, incoordenação, nistagmo, diplopia, disfunção urinária, parestesia e dor (O'SULLIVAN, 1993).

1.3 Tratamento

A presença de sintomas incapacitantes torna o tratamento da EM determinante para o paciente e sua autonomia funcional, sendo a fadiga a principal queixa e limitação para a execução das atividades de vida diárias (PAVAN et al., 2006). Nesse sentido, o tratamento de EM é fundamental para a mudança do curso da doença e tem sido dividido em prevenção e tratamento agudo.

Os imunomoduladores são terapias modificadoras de doença amplamente usadas para reduzir a frequência de recidivas (HAUSER et al, 2020), enquanto a pulsoterapia é direcionada aos episódios de surto. Esse uso de corticóide pode, entretanto, estar associado a alterações no músculo esquelético que causam astenia e miopatia como efeitos adversos, potencializando as queixas clínicas do paciente (GROSSELINK et al., 1999; FRY et al., 2007).

Para os episódios de surto, a escolha terapêutica é a pulsoterapia, tendo sua ação de alta eficácia comprovada. Porém, o uso prolongado de corticoides está associado a efeitos adversos como miopatia e astenia, portanto, não é a melhor opção após a resolução da apresentação aguda da EM (GROSSELINK et al., 1999; FRY et al., 2007).



Assim, na fase de remissão, os imunomoduladores são a terapia modificadora de doença amplamente usada para reduzir a frequência de recidivas (HAUSER et al, 2020). Dessa forma, está bem estabelecida a divisão das propostas de tratamento a depender do momento da doença, contudo se faz necessário buscar por novas alternativas, diante de dificuldades como o custo dos tratamentos atuais e o manejo da complexidade das afecções da EM.

É nesse contexto que tem-se avaliado o uso da cannabis medicinal como alternativa no tratamento da EM, dado o avanço recente na área e dados promissores relacionados ao uso da cannabis em outras patologias.

Com o desenvolvimento de novas fórmulas e países cada vez mais receptivos ao uso da cannabis e seus derivados de forma terapêutica, cresce o número de estudos que comprovam a eficácia dessas formulações. O uso de Nabiximols, Dronabinol e Nabilona mostraram redução nos espasmos, melhora na dor neuropática e melhor qualidade no sono de pacientes que sofriam desses sintomas da EM. Os Nabiximols e a Nabilona ainda evidenciaram também menores índices de incontinência urinária nos indivíduos estudados (HADDAD et al., 2022). Vale esclarecer que o Nabiximols é um spray composto de THC e CBD e seu mecanismo de ação se baseia na interação com sistema endocannabinoide que pode estar desregulado nos pacientes com EM.

METODOLOGIA

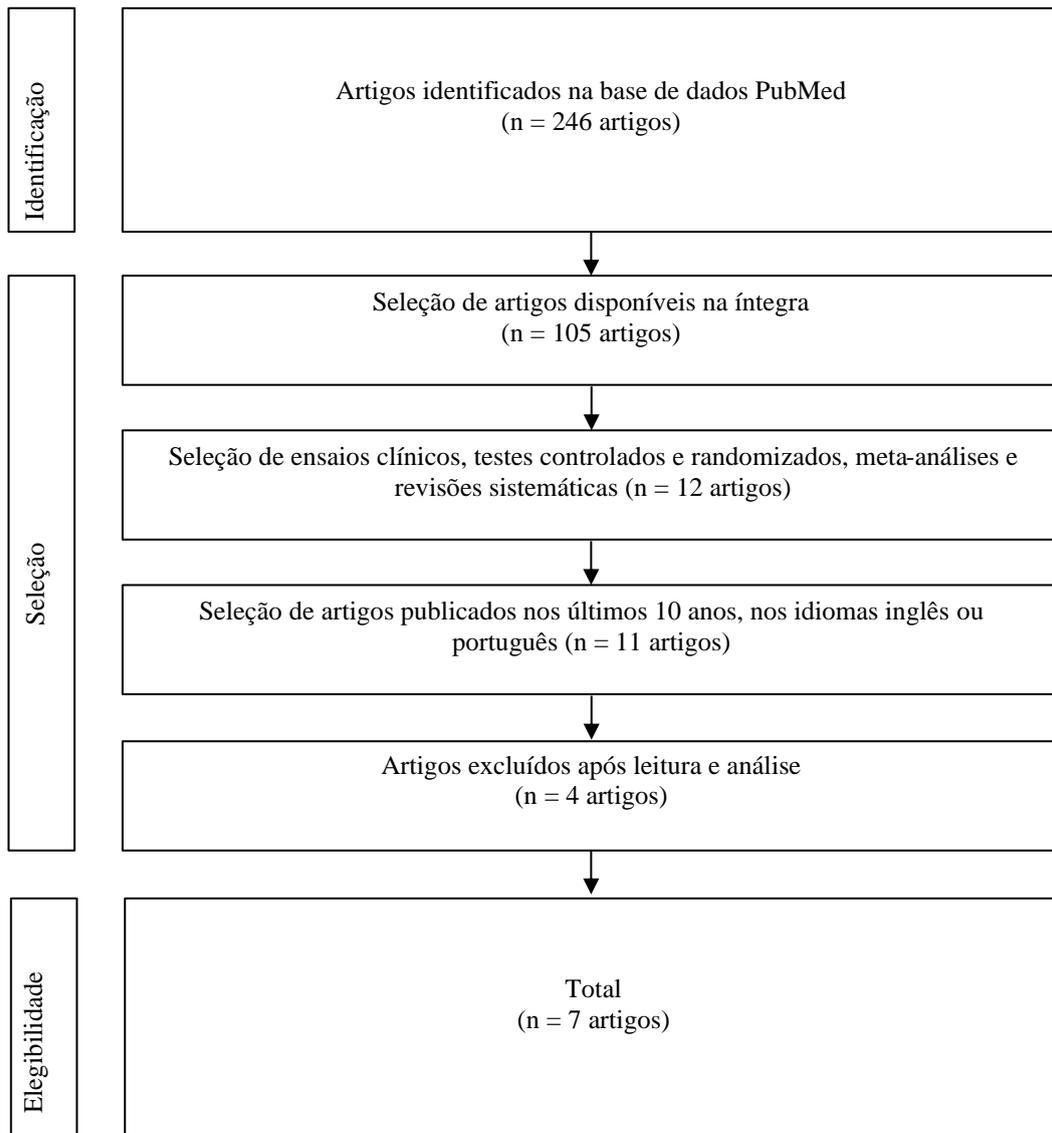
Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em outubro de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Multiple Sclerosis” e “Medicinal cannabis”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Esclerose Múltipla” e “Cannabis medicinal”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”. Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: ensaios clínicos, testes controlados e randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, em inglês “Clinical Trial”, “Randomized Controlled Trial”, “Meta-analyses” e “Systematic reviews”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), com o intuito de se analisar avanços de novos estudos publicados

nesse período; que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português ou inglês e que abordassem acerca de novas evidências no tratamento de EM com o uso da cannabis medicinal na população adulta. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 246 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 105 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos, testes controlados e randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas encontraram-se como resultado 12 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português ou inglês, restaram 11 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, realizada por pares, foram selecionados 7 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1. A exclusão de 4 artigos foi realizada devido à superficialidade na abordagem do tema Cannabis e esclerose múltipla, tendo sido somente citadas poucas informações que não agregam ao corpo dessa revisão.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção dos artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.



Tabela.1. Artigos Selecionados para a revisão integrativa

Autor/A no	Tipo de Estudo	Metodologia	Amostra	Principais Resultados
LONGORI et al., 2022.	Revisão sistemática	Na metodologia, uma revisão sistemática foi conduzida de acordo com as Diretrizes da Declaração PRISMA 2020, abrangendo uma pesquisa bibliográfica nos bancos de dados PubMed, EBSCO Host e ProQuest usando palavras-chave relacionadas à Cannabis medicinal e EM. Os critérios de inclusão exigiram fontes acadêmicas revisadas por pares, artigos dos últimos 15 anos e disponíveis em inglês, enquanto os critérios de exclusão excluíram publicações com potencial viés de marketing, artigos anteriores a 2007 e artigos não em inglês. Três revisores realizaram a extração de dados e avaliaram a qualidade metodológica com base na ferramenta Cochrane Risk of Bias, resultando na inclusão de 28 estudos (14 em humanos e 14 em animais). A qualidade da evidência foi avaliada conforme a abordagem Cochrane GRADE.	A amostra consistiu em um total de 28 estudos após a triagem de 119 artigos, incluindo 14 estudos em humanos e 14 em modelos animais.	Os resultados indicam que o tratamento com uma mistura de tetrahidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) 1:1 resultou em melhorias na espasticidade, dor, função da bexiga e qualidade do sono em pacientes com EM. No entanto, a magnitude desses efeitos foi geralmente pequena, e os benefícios foram mais facilmente percebidos por medidas subjetivas do que por medidas objetivas. Além disso, houve casos de não respondentes e desistências devido a efeitos colaterais.
KOPPEL et al., 2014.	Revisão sistemática	Estudo realizou uma revisão sistemática sobre cannabis medicinal (de 1948 a novembro de 2013) para abordar o tratamento de sintomas da EM, epilepsia, e distúrbios do movimento. Os estudos foram classificados de acordo com o esquema de classificação da Academia Americana de Neurologia para artigos terapêuticos.	Trinta e quatro estudos preencheram os critérios de inclusão, mas somente 8 foram classificados como Classe I	Os estudos sobre melhora da espasticidade dos pacientes com EM em uso de Nabiximols (spray) são poucos favoráveis, com resultados sem significância estatística. Um dos estudos de administração oral mostrou benefício nos desfechos secundários de espasticidade e dor. Há certa limitação das evidências, além da dificuldade de homogeneização das informações metodológicas de avaliação da espasticidade. Um estudo de classe I foi



				<p>bastante significativo para o tratamento de dor central e espasmos na EM, evidenciando que há benefício de 41% de melhora da dor, quando comparado ao placebo com 22%; Outro estudo evidenciou que a proporção maior de THC parece ter mais efeito sobre a dor central e espasmos, quando comparado com valores proporcionalmente menores (Melhora de 50% no uso de THC, 46% no uso de THC/CBD e 30% no uso de placebo); A disfunção urinária não apresentou melhora significativa no uso de cannabis medicinal, exceto em um estudo que mostrou certa redução de atividade da bexiga hiperativo em 10 semanas de uso da medicação. Para o tremor, não houve evidência, há ineficiência provavelmente.</p>
JUGL et al., 2021.	Revisão sistemática	<p>Revisão realizada com 198 estudos de Maio de 2016 a Outubro de 2019 publicados na literatura, que tratam sobre: esclerose lateral amiotrófica, autismo, câncer, dor crônica não oncológica, doença de Crohn, epilepsia, glaucoma, HIV/AIDS, EM, doença de Parkinson e transtorno de estresse pós traumático. As bases foram: PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, and clinicaltrials.gov. Somente estudos em inglês, tendo as etapas todas baseadas no protocolo PRISMA.</p>	<p>198 estudos foram selecionados durante as etapas. Para EM, foram encontradas 25 publicações. 5 metanálises, 4 revisões sistemáticas sem metanálise e 16 outras revisões.</p>	<p>Seis dos estudos investigaram espasticidade e espasmo como primeiro desfecho, quatro mostraram eficácia para dor, três investigaram a função da bexiga, um para função de marcha e seis para segurança do uso. Dos que avaliaram eficácia em espasticidade e espasmo, três mostraram melhora, um achados mistos, um sem mudança e outro inconclusivo. Para os estudos de dor, um relata melhora do sintoma, um sem mudança e dois com achados inconclusivos. Para os estudos de função da bexiga, dois indicaram melhora e um sem mudança. Um estudo de marcha não mostrou achados conclusivos. Para os estudos de segurança do uso, metade revelou piora, dois sem mudanças e um estudo com achados inconclusivos.</p>
ERKU; SHRESTH	Revisão Sistemática	<p>Revisão utilizou sete bancos de dados digitais (PubMed/Medline, Embase, PsycINFO, CINHALL, EconLit, Centre for Reviews and</p>	<p>12 estudos sobre a custo-efetividade (8 sobre MS)</p>	<p>O uso de cannabis medicinal pode ser custo-efetivo no tratamento da espasticidade por EM, apesar da literatura ainda escassa sobre o tema.</p>



A; SCUFFHAM, 2021.	a	Dissemination databases (Database of Abstracts of Reviews of Effects and the National Health Service [NHS] Economic Evaluation Database), CEA Tufts, and Google Scholar) até 6 de setembro de 2020. Resultando em um N de 12 artigos, sendo 8 sobre EM. A avaliação econômica foi baseada no checklist do "Consolidated Health Economic Evaluation". Dados obtidos foram subdivididos por patologia, organizados em tabelas e descritos de forma narrativa.		Ensaio clínico e estudos direcionados a avaliações socioeconômicas relacionadas à saúde e, mais especificamente, a custo-efetividade da cannabis medicinal ainda são necessários.
SCOOT et al., 2019.	Revisão sistemática	Foi realizada uma revisão sistemática da literatura recente examinando os resultados cognitivos associados ao uso médico e recreativo de cannabis no envelhecimento saudável, na EM, na demência, na doença de Parkinson, no HIV e em populações com dor, para esclarecer os potenciais benefícios neuroprotetores e riscos de declínio cognitivo nestas populações. Foram encontrados 1917 artigos com as seguintes palavras chaves: "aging; cannabis; cognition; marijuana; neurodegenerative disease; neuropsychological", além de três artigos encontrados através de pesquisa manual. Foram removidos 161 estudos por duplicação, 118 que não apresentavam resumo ("abstract"), 1348 pelo critério Título/Resumo e 267 por critério de Revisão de todo texto.	A amostra consiste de 26 artigos.	A revisão destaca a necessidade de pesquisas adicionais de alta qualidade utilizando avaliações padronizadas e validadas da exposição à cannabis e dos resultados cognitivos. São necessárias medidas fiáveis e dados longitudinais para melhor caracterizar os efeitos do consumo de cannabis no envelhecimento cognitivo, bem como os efeitos diferenciais da cannabis recreativa e medicinal. Embora exista uma variabilidade nos produtos de cannabis utilizados, nos resultados avaliados e na qualidade dos estudos limite, notou-se reduções modestas no desempenho cognitivo geralmente relacionados a doses mais elevadas e uso mais intenso ao longo da vida.
BAKER et al., 2017.	Ensaio Clínico	Voluntários saudáveis se inscreveram em um estudo duplo-cego controlado por placebo. Como não havia dados sobre toxicidade reprodutiva, foram selecionados apenas homens. Os indivíduos	Os indivíduos foram randomizados para receber 25, 50, 100, 200,	O VSN16R tem como alvo os canais de potássio BKCa independentemente do acoplamento da proteína G à receptores canabinóides, e esses canais BKCa são desregulados durante a encefalomielite autoimune experimental, sendo



		<p>foram testados negativamente para anfetaminas, ecstasy, benzodiazepínicos, etanol, metabólitos de metadona, canabinoides, barbitúricos, cocaína, creatinina urinária, opiáceos, cotinina e antidepressivos tricíclicos. Essas pessoas jejuaram antes da administração, exceto um grupo que recebeu um café da manhã padronizado com alto teor de gordura 0,5 h antes da administração (n = 6). Foram coletadas amostras seriadas de plasma utilizando anticoagulante EDTA.</p>	<p>400 ou 800 mg (n = 6 por grupo) formulados de VSN16R ou cápsulas de placebo (n = 2 por grupo) como parte de um estudo de dose única ascendente ou de dose múltipla ascendente duas vezes ao dia com doses de 25, 100 e 400 mg de VSN16R durante 1 semana (n = 6 por grupo)</p>	<p>um novo mecanismo para controlar a espasticidade.</p>
<p>ALLAN et al., 2018.</p>	<p>Revisão Sistemática</p>	<p>A metodologia seguiu as diretrizes do PRISMA, com busca na base de dados MEDLINE via Ovid (1946 a abril de 2017) usando termos MeSH e palavras-chave para cannabis, canabinóides e condições (náusea, vômito, espasticidade, dor, eventos adversos). Além disso, pesquisas na Cochrane Library (maio de 2017) focaram em revisões relacionadas. A seleção incluiu revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que exploraram canabinóides medicinais para dor, espasticidade, náusea e vômito, excluindo revisões fora desse escopo, observacionais ou com poucos ensaios clínicos randomizados. A seleção foi independente, com revisão de títulos, resumos e, quando necessário, artigos completos, resolvendo</p>	<p>De 1.085 artigos, 31 revisões sistemáticas relevantes foram identificadas, incluindo 23 para dor, 5 para espasticidade, 6 para náuseas e vômitos e 12 para eventos adversos.</p>	<p>A discussão destaca a complexidade ao ponderar os benefícios e riscos dos canabinóides medicinais. Apesar de eventos adversos consistentes, a relação entre esses eventos e os benefícios é intrincada. Melhorias clinicamente significativas são observadas na espasticidade e no controle de náusea/vômito, embora a preferência do paciente possa superestimar os resultados. Quanto ao alívio da dor, a eficácia é modesta e varia com o tamanho e a duração do estudo. Prescrever canabinóides enfrenta desafios, especialmente em pacientes sem histórico de uso de cannabis, devido aos potenciais riscos. Embora haja melhorias em condições específicas, a prevalência de eventos adversos destaca a necessidade de benefícios substanciais para justificar a terapia, enfatizando a importância de uma</p>



Explorando o Potencial Terapêutico da Cannabis Medicinal na Esclerose Múltipla

Costa et. al.

		divergências por consenso. Apesar da busca inicial ser limitada ao idioma inglês, artigos relevantes em outros idiomas foram considerados.		reflexão criteriosa sobre o uso de canabinóides na prática clínica.
--	--	--	--	---

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a busca por abordagens terapêuticas inovadoras têm levado à investigação dos potenciais benefícios do uso de cannabis medicinal no tratamento da EM. A partir dos artigos selecionados, propõe-se explorar e discutir as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e mecanismos de ação da cannabis medicinal no alívio dos sintomas associados à EM. Ao examinar o papel dos canabinóides na gestão dos sintomas neurológicos e no impacto na qualidade de vida dos pacientes com EM, buscamos fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre o uso potencial da cannabis medicinal como uma opção terapêutica para indivíduos que enfrentam os desafios dessa condição debilitante.

Koppel et al. (2014) conduziu uma revisão sistemática sobre o uso de canabinóides em pacientes com EM. A revisão aborda várias questões, incluindo a eficácia e segurança dos canabinóides no tratamento da espasticidade, dor central, disfunção urinária e movimentos involuntários (tremor) presentes na doença. Neste estudo, o autor optou por classificar os estudos em Classes, de acordo com o nível de evidência associado. Na Classe I incluem-se: Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na ausência delas, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz. Classe II: Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento. Classe IIa: Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova. Classe IIb: Segurança e utilidade/eficácia menos estabelecidas, sem predominância de opiniões a favor. Classe III: Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Quanto à espasticidade na EM: o estudo analisa diferentes tipos de canabinóides, como nabiximols, extrato oral de cannabis e THC. O nabiximol mostrou eficácia em reduzir a espasticidade em alguns estudos de Classe I e II. O extrato oral de cannabis e o THC também mostraram eficácia em alguns estudos de Classe I. A eficácia da Cannabis Sativa fumada permanece incerta (KOPPEL et al., 2014).

Em relação à dor central na EM: novamente, os nabiximols, extrato oral de cannabis e THC mostraram ser eficazes na redução da dor central em vários estudos. No

entanto, a eficácia da Cannabis Sativa fumada na redução da dor é menos clara, com resultados inconsistentes em estudos de Classe III (KOPPEL et al., 2014).

Relativo à disfunção urinária na EM: nabiximols foram considerados eficazes na redução do número de micções por dia em um estudo de Classe I. THC e extrato oral de cannabis foram considerados ineficazes na redução de queixas relacionadas à bexiga em estudos de Classe I (KOPPEL et al., 2014).

Acerca do tremor na EM: Nabiximols foram considerados possivelmente ineficazes no tratamento do tremor em um estudo de Classe II. THC e extrato oral de cannabis foram considerados ineficazes no tratamento do tremor em estudos de Classe I (KOPPEL et al., 2014).

Uma outra revisão sistemática conduzida por Longoria et al. (2022) avaliou os efeitos da cannabis medicinal na EM ao longo dos últimos 15 anos, focando em canabinóides em modelos animais e estudos clínicos humanos.

Nos estudos com animais, observou-se que o tratamento com canabinóides reduz a gravidade da doença, alivia rigidez, facilita a recuperação, fortalece respostas anti-inflamatórias e promove neuroproteção, remielinização e redução da perda axonal. A validade externa dos estudos em animais é, no entanto, incerta devido a variações nos sistemas canabinóides entre espécies (LONGORIA et al., 2022).

Em estudos humanos, a evidência moderada sustenta a eficácia da cannabis medicinal, especialmente na forma de spray oromucosal THC/CBD 1:1, para aliviar sintomas como espasticidade, dor, disfunção urinária e melhorar a qualidade do sono. Embora alguns resultados sejam subjetivos, a redução média na pontuação de espasticidade foi significativa, e os benefícios persistiram por até 6 meses. A Cannabis medicinal mostrou-se promissora no tratamento de sintomas neurológicos em diversas condições, incluindo distúrbios motores, epilepsia e distúrbios do sono. Entretanto, desafios como efeitos adversos, retirada de participantes devido à falta de benefício e viés de atrito foram identificados nos estudos (LONGORIA et al., 2022).

Os achados de metanálise trazem resultados positivos ao uso da Cannabis na EM. Na análise da espasticidade, a diferença no grupo tratado e controle foi de -0,62 (-0,5 a -0,83) na escala proposta, com um N de 1583 pacientes (9 estudos). Quanto à dor, houve redução de 6 pontos pelo VAS em 4 semanas, porém com a ressalva de N menor, necessitando de mais estudos. Para a disfunção urinária, o grupo tratado teve menos

incontinência, urgência, noctúria e necessidade de urinar, com destaque para redução de 15% da incontinência em 8 semanas de análise. Na última abordagem, os distúrbios do sono foram estudados, tendo como resultado uma melhora em 56% na qualidade do sono de acordo com entrevistas aos pacientes. O autor ressalta que há fatores confundidores, como o uso de outras medicações em uso concomitante e a janela terapêutica (LONGORIA et al., 2022).

Recomenda-se, portanto, ensaios clínicos mais robustos, plurianuais, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo para avaliar a tolerabilidade a longo prazo, interações medicamentosas e os efeitos na progressão da EM. Estudos futuros devem explorar efeitos a longo prazo e mecanismos moleculares subjacentes aos benefícios observados (LONGORIA et al., 2022).

Ademais, JUGL et al., (2021) publicou uma revisão sistemática em que 25 estudos relacionados à cannabis medicinal e a EM foram analisados. Destes, 6 estudos investigaram espasticidade e espasmos como desfecho primário (3 indicaram melhora, 1 indicou resultado misto, 1 reportou ausência de mudança, 1 foi inconclusivo). 4 estudos abordaram a dor relacionada a EM (1 indicou melhora, 1 indicou ausência de mudança, 2 reportaram resultados inconclusivos). 3 estudos observaram efeitos sobre a incontinência urinária (2 indicaram melhora, 1 reportou ausência de mudança). 1 estudo abordou a alteração da marcha na EM (resultado inconclusivo). 6 estudos sobre a segurança (3 indicaram piora (presença de efeitos colaterais), 2 indicaram ausência de mudança, 1 resultado inconclusivo).

Ressalta-se ainda que o relatório da Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina (NASEM) aponta que existem evidências substanciais para o uso de canabinóides orais no tratamento da espasticidade da EM e a revisão realizada teve resultados de acordo com esse relatório prévio (JUGL et al., 2021).

Esta revisão enfrentou uma gama de dificuldades na análise da literatura existente, como estudos recentes que frequentemente não apresentam informações cruciais para uma base de conhecimento bem construída, como a forma de administração, dosagem, frequência, produto derivado de cannabis usado e a espécie de cannabis usada. Além de ensaios clínicos que se limitam às drogas de administração perioral, oral e sublingual e não definem de forma adequada qual substância está sobre análise tornando questionável se os produtos utilizados no Ensaios Clínicos

Randomizados são compatíveis com os produtos disponíveis no mundo real (JUGL et al., 2021).

Dentre as limitações desses estudos estão a observação de efeitos adversos raros, vide o usual espaço amostral pequeno das pesquisas, os efeitos do uso por longos períodos e a ação em pessoas portadoras de outras comorbidades, que frequentemente são excluídas dos estudos para evitar fatores de confundimento. Esta revisão foi realizada apenas com estudos feitos nos EUA e a análise dos dados foi feita por um único examinador, requerendo ao segundo examinador apenas em casos de "incerteza". Também não diferenciou-se o uso da cannabis como adjuvante ou terapia primária (JUGL et al., 2021).

Os autores de outra revisão sistemática questionam se há redução da cognição com o uso da cannabis e o impacto disso em certos parâmetros como a memória, usando testes de neurocognição que são validados e preditivos na população estudada. Vale ressaltar que a fisiopatologia da doença cursa com alteração de cognição, sendo um viés importante dessa avaliação.

Um dos estudos analisados por essa revisão indica que homens abaixo de 50 anos tiveram uma piora das funções cognitivas, como no processamento acelerado das informações e recrutamento de memória. Para análise dos demais, os estudos foram realizados em pacientes com idade média de 50 anos, em que dois desenhos pequenos identificaram efeitos negativos na performance cognitiva dos pacientes (SCOTT; BRENNAN; BENITEZ, 2019).

Um estudo transversal de pacientes em uso de produtos com THC e CBD revelou que os usuários da cannabis tiveram uma pior performance nos testes quando comparados aos não usuários, tendo sido analisados após 8 horas do uso. Porém, nesse mesmo estudo, os pacientes foram submetidos a FDG-PET scan e não apresentaram diferença no metabolismo da glicose no cérebro, o que pode indicar que não há redução efetiva da atividade e que outros fatores podem ser confundidores no resultado (SCOTT; BRENNAN; BENITEZ, 2019).

Outro estudo, com desenho aberto prospectivo, analisou comparativamente pacientes em uso de nabiximols (THC/CBD spray oromucosal) e pacientes que descontinuaram o uso, tendo tido como resultado a piora dos testes de equilíbrio e de dupla-tarefa por aqueles que continuaram o uso. Por fim, um estudo maior, clínico

randomizado, explorou os efeitos do uso de THC oral que mostrou que não houve diferença nos testes de memória ao longo dos três anos de estudo. Sendo assim, há certa disparidade nos resultados, de forma que é válido questionar a necessidade de mais estudos sobre essa possível associação de piora do perfil cognitivo desses grupos de pacientes (SCOTT; BRENNAN; BENITEZ, 2019).

Em uma outra investigação sobre o uso medicinal de canabinoides para tratar dor, náusea, vômito e espasticidade, conduzida por ALLAN et al. (2018), foram coletadas informações que indicaram que, no aspecto de dor associada a EM, há benefício, tendo resultados como redução de 30% da percepção da dor, com significância estatística.

Nos demais estudos dessa revisão, o foco é dado na espasticidade. Três revisões sistemáticas examinaram o uso de cannabis comparativamente ao placebo. Duas das três obtiveram resultados estatisticamente significativos com redução deste sintoma. Na análise de 5 RCTS, também constatou-se a redução da espasticidade segundo a escala de Ashworth e de VAS-NRS. Na meta-análise de 4 revisões, inferiu-se uma melhora significativa do sintoma, com redução do risco para tal naqueles pacientes que fizeram uso de canabinóides. Quanto à impressão global de melhora, 50% dos pacientes em uso de canabinóides relataram benefícios, quando comparado a 35% dentre os placebos (ALLAN et al., 2018).

O estudo conduzido por Baker et al. (2017) representa um avanço no tratamento da espasticidade em condições como a esclerose múltipla (EM), ao utilizar a molécula VSN16R como um novo alvo terapêutico. Uma variedade de abordagens bioquímicas, farmacológicas e eletrofisiológicas, utilizando células isoladas, ensaios baseados em tecidos e modelos animais in vivo, foram utilizadas para demonstrar a atividade, eficácia, farmacocinética e mecanismo de ação do VSN16R. Estudos toxicológicos e de segurança foram realizados em animais e humanos.

Em humanos, este estudo fornece informações preliminares sobre a segurança e a farmacocinética de VSN16R em voluntários saudáveis. Estudos adicionais em pacientes doentes são necessários para avaliar a segurança e a eficácia de VSN16R. O grupo que recebeu o fármaco VSN16R apresentou uma boa tolerância ao medicamento, com nenhum evento adverso grave relacionado ao tratamento. Os eventos adversos relatados foram leves, sendo que nenhum foi considerado definitivamente relacionado



ao VSN16R. No grupo que recebeu placebo, nenhum evento adverso foi relatado. A dose máxima tolerada (DMT) não foi estabelecida neste estudo (BAKER et al., 2017).

Os resultados do estudo indicam que a hiperpolarização induzida pelo potássio, mediada pela abertura dos canais BKCa, desempenha um papel central nos efeitos anti-espásticos do VSN16R. Este composto, diferentemente dos canabinóides tradicionais, atua diretamente nos canais BKCa, promovendo sua abertura e resultando em uma redução na excitabilidade neuronal. Este mecanismo oferece uma alternativa terapêutica distinta em relação a outras classes de medicamentos, sugerindo potencial no tratamento de condições de hiperexcitabilidade neuronal, como a epilepsia (BAKER et al., 2017).

Concluindo, o VSN16R emerge como um candidato promissor para o desenvolvimento de novos fármacos, pois não se liga aos receptores canabinóides CB1 ou CB2, evitando os efeitos psicoativos associados à cannabis. Com ensaios clínicos em andamento para avaliar sua eficácia no tratamento da espasticidade em pacientes com EM, o VSN16R representa uma perspectiva promissora no preenchimento de lacunas significativas no tratamento de condições neurológicas, oferecendo benefícios terapêuticos sem efeitos adversos indesejados (BAKER et al., 2017).

Em adição ao exposto acima, é importante que também haja a discussão acerca da necessidade de se justificar financeiramente o uso da terapia com cannabis medicinal frente aos tratamentos já existentes, principalmente antes de introduzir tal opção terapêutica no sistema de saúde.

Até dezembro de 2016, localizou-se apenas estudos sobre a espasticidade na EM com pesquisas específicas acerca do custo-efetividade do tratamento. O uso de Nabiximols para o controle de espasticidade na EM foi considerado custo-efetivo em 6 estudos, não custo-efetivo em 1 estudo. Dentre os 6 que concluíram pela custo-efetividade do tratamento, 5 foram custeados pela indústria farmacêutica. Os dois estudos com outra fonte de fundos foram proporcionados pelo governo da Inglaterra e enquanto 1 deles conclui a favor do custo-efetividade, o outro conclui contra. (ERKU; SHRESTHA; SCUFFHAM, 2021)

Um resumo desenvolvido na Bélgica com o uso de THC/CBD em spray relatou a economia de 7530 euros no período de 5 anos, ao adicionar THC/CBD em spray ao tratamento padrão para espasticidade na EM, sendo portanto considerado custo

efetivo, tanto quando usado de forma adjuvante ou como último recurso terapêutico (ERKU; SHRESTHA; SCUFFHAM, 2021).

Uma avaliação econômica foi conduzida em conjunto de um ensaio clínico no Reino Unido e concluiu que D9-THC (dronabinol) aumentou significativamente o custo terapêutico sem melhoras no desfecho clínico de pacientes com EM progressiva, sendo assim não custo-efetivo (ERKU; SHRESTHA; SCUFFHAM, 2021).

Também foi esclarecida de maneira mais objetiva o impacto econômico do uso de canabinóides no tratamento da EM, por meio do Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist, mecanismo que objetiva auxiliar pesquisadores a avaliar mais precisamente o impacto de uma nova intervenção na saúde e na economia. No entanto, apesar da grande precisão dos valores obtidos, sua aplicabilidade ao Brasil é muito limitada visto que a análise feita se deu com dados de outros países, com outras moedas e diferentes custos relativos tanto ao tratamento com cannabis quanto ao mais tradicional (ERKU; SHRESTHA; SCUFFHAM, 2021).

Os estudos sobre a custo-efetividade ainda possuem muitas limitações metodológicas, como a curta duração e o pequeno espaço amostral, que limitam a análise de certos aspectos, como a ocorrência de efeitos adversos (ERKU; SHRESTHA; SCUFFHAM, 2021).

Outra limitação chave de diversos estudos é a obtenção de determinados dados, como a quantificação de canabinóides utilizados, que muitas vezes é exclusivamente baseada no relato do profissional de saúde que prestou a assistência, o que cria um certo nível de incerteza no potencial terapêutico e a superestimação do consumo de recursos (ERKU; SHRESTHA; SCUFFHAM, 2021).

Diante da complexidade do debate sobre o uso da cannabis medicinal na EM, é evidente que a questão transcende os benefícios terapêuticos potenciais. A revisão abordou uma variedade de estudos, destacando melhorias em sintomas como espasticidade e dor, mas também ressaltando as limitações metodológicas e a falta de consenso sobre os impactos cognitivos a longo prazo.

JUGL et al. (2021) destaca ainda que há necessidade de estudos robustos e geradores de evidências mais concretas para que o uso de Cannabis Medicinal seja feito de forma respaldada cientificamente, além de segura socialmente. O uso de drogas de

forma recreativa deve ser dissociado do uso da cannabis de forma medicinal, sendo portanto imprescindível a diferenciação do uso médico em relação ao uso entorpecente.

A busca por alternativas, como o VSN16R, revela a constante evolução na pesquisa médica, procurando opções terapêuticas mais específicas e eficazes. No entanto, a compreensão completa dos mecanismos de ação dessas substâncias ainda é um desafio, indicando a necessidade de investigações mais aprofundadas.

Destaca-se, ademais, que a Academia Americana de Neurologia determina que há evidência de grau moderado a alto que suporta a opção do uso de cannabis para dor e espasticidade vivenciada por esses pacientes, evidenciando a importância das pesquisas sobre o tema. Sabe-se, entretanto, que ainda existem muitas barreiras na produção científica envolvendo a cannabis medicinal, incluindo questões éticas, econômicas e políticas. Estas precisam ser superadas para o avanço das pesquisas e a consequente produção de evidências.

Além disso, a análise econômica destaca a importância de considerar não apenas os aspectos clínicos, mas também os impactos financeiros do tratamento, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados. A discussão sobre custo-efetividade destaca a necessidade de equilibrar os potenciais benefícios terapêuticos com considerações práticas e orçamentárias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão analisou diversos estudos sobre a eficácia, segurança e mecanismos de ação da cannabis medicinal no alívio dos sintomas da EM. Diferentes tipos de canabinóides foram estudados, mostrando eficácia considerável em sintomas como espasticidade, dor central, disfunção urinária e qualidade do sono. No entanto, o tremor na EM não apresentou melhora com esses canabinóides. Além disso, a Cannabis medicinal foi promissora, mas desafios como efeitos adversos, falta de informações cruciais nos estudos e a emergência do VSN16R como alternativa foram identificados. Estudos sobre os efeitos a longo prazo mostraram resultados discrepantes, indicando a necessidade de mais pesquisas nessa área. A revisão destacou melhorias nos sintomas da EM, a possível alternativa do VSN16R, mas ressaltou limitações metodológicas, falta de consenso sobre impactos cognitivos e questões éticas, econômicas e políticas.



REFERÊNCIAS

ALLAN, G. M. et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, v. 64, n. 2, p. e78–e94, 1 fev. 2018.

Number of people with MS | Atlas of MS. Disponível em: <<https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>>.

BAKER, D. et al. Big conductance calcium-activated potassium channel openers control spasticity without sedation. *British Journal of Pharmacology*, v. 174, n. 16, p. 2662–2681, 7 jul. 2017.

BOGDAN, C. Nitric oxide and the immune response. *Nature Immunology*, v. 2, n. 10, p. 907–916, out. 2001.

BOSNJAK-PASIĆ, M. et al. Treatment of multiple sclerosis. *Acta Clinica Croatica*, v. 48, n. 3, p. 349–353, 1 set. 2009.

ERKU, D.; SHRESTHA, S.; SCUFFHAM, P. Cost-Effectiveness of Medicinal Cannabis for Management of Refractory Symptoms Associated With Chronic Conditions: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Value in Health*, v. 24, n. 10, p. 1520–1530, out. 2021.

FRY, D. K. et al. Randomized Control Trial of Effects of a 10-Week Inspiratory Muscle Training Program on Measures of Pulmonary Function in Persons with Multiple Sclerosis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, v. 31, n. 4, p. 162–172, dez. 2007.

GROOM, A. J.; SMITH, T.; TURSKI, L. Multiple Sclerosis and Glutamate. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 993, n. 1, p. 229–275, maio 2003.



GROSSELINK R, KOVACS L, DECRAMER M. Respiratory muscle involvement in multiple sclerosis. *Eur Respir J* 1999;13(2):449–54

HADDAD, FATMA et al. “The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms.” *Life (Basel, Switzerland)* vol. 12,5 682. 5 May. 2022, doi:10.3390/life12050682

HAUSER, STEPHEN et al. A Mapping Literature Review of Medical Cannabis Clinical Outcomes and Quality of Evidence in Approved Conditions in the USA from 2016 to 2019. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, v. 4, n. 1, p. 21–42, 25 fev. 2021

KOPPEL, B. S. et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, v. 82, n. 17, p. 1556–1563, 28 abr. 2014.

LAUER, K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 10, n. 3, p. 421–440, mar. 2010.

LONGORIA, V. et al. Neurological Benefits, Clinical Challenges, and Neuropathologic Promise of Medical Marijuana: A Systematic Review of Cannabinoid Effects in Multiple Sclerosis and Experimental Models of Demyelination. *Biomedicines*, v. 10, n. 3, p. 539, 1 mar. 2022.

MOREIRA, M. A. et al. Esclerose Múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 58, n. 2B, p. 460–466, jun. 2000.

MUTLUAY, F. K. et al. Breathing-enhanced upper extremity exercises for patients with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, v. 21, n. 7, p. 595–602, jul. 2007.

O’SULLIVAN S. B. *Fisioterapia: Avaliação e tratamento*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1993.



PAVAN, K. et al. Avaliação da fatigabilidade em pacientes com Esclerose Múltipla através do dinamômetro manual. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 64, n. 2a, p. 283–286, jun. 2006.

RODRIGUES, I. F.; NIELSON, M. B. P.; MARINHO, A. R. Avaliação da fisioterapia sobre o equilíbrio e a qualidade de vida em pacientes com Esclerose Múltipla. *Revista Neurociências*, v. 16, n. 4, p. 269–274, 30 abr. 1999.

SAVCI, S. et al. Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, v. 27, n. 22, p. 1365–1371, jan. 2005.

SCOTT, E. P.; BRENNAN, E.; BENITEZ, A. A Systematic Review of the Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Older Adults. *Current Addiction Reports*, v. 6, n. 4, p. 443–455, 22 out. 2019.

SMITH, K. J.; MCDONALD, W. I. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, v. 354, n. 1390, p. 1649–1673, 29 out. 1999.

Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Data Resources | GHDx. Disponível em: <<https://ghdx.healthdata.org/gbd-2017>>.

FRAGOSO, Y. D. Modifiable environmental factors in multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 72, n. 11, p. 889–894, nov. 2014.

KORN, T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, v. 255, n. S6, p. 2–6, dez. 2008.

O’Sullivan SB. Esclerose Múltipla. In: O’Sullivan SB, Schmitz TS. *Fisioterapia avaliação e tratamento*. 2a ed. São Paulo: Manole, 1993, 527-48



FRY, D. K. et al. Randomized Control Trial of Effects of a 10-Week Inspiratory Muscle Training Program on Measures of Pulmonary Function in Persons with Multiple Sclerosis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, v. 31, n. 4, p. 162–172, dez. 2007.