

**AJES – FACULDADE DO NORTE DE MATO GROSSO
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

JOSÉ MARCUS SOARES DOS SANTOS

**UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

**Guarantã do Norte -MT
2023**

**AJES – FACULDADE DO NORTE DE MATO GROSSO
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

JOSÉ MARCUS SOARES DOS SANTOS

**UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação Bacharelado em Biomedicina da AJES – Faculdade do Norte de Mato Grosso, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob orientação da Profa. Esp. Marcia Ângela Parolini.

Guarantã do Norte -MT

2023

**AJES – FACULDADE DO NORTE DE MATO GROSSO
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

JOSÉ MARCUS SOARES DOS SANTOS **Utilização dos compostos canabinóides no tratamento da esclerose múltipla** (Trabalho de Conclusão de Curso) AJES - Faculdade Norte de Mato Grosso, GUARANTÃ DO NORTE - MT, 2023.

Data da defesa: _____/_____/_____.

MEMBROS COMPONENTES DA BANCA EXAMINADORA:

Presidente e Orientador: Prof. Esp. Márcia Ângela Parolini

AJES/GUARANTÃ DO NORTE

Membro Titular: Prof. Dr. Saulo Fernando Moreira da Silva

AJES/GUARANTÃ DO NORTE

Membro Titular: Prof. Dr. Tharsus Dias Takeuti

AJES/GUARANTÃ DO NORTE

Local: Associação Juinense de Ensino

Superior AJES - Faculdade Norte de Mato

Grosso AJES - Unidade Sede, Juína– MT

AJES – FACULDADE DO NORTE DE MATO GROSSO

DECLARAÇÃO DO AUTOR

Eu, JOSÉ MARCUS SOARES DOS SANTOS, DECLARO e AUTORIZO, para fins de pesquisas acadêmica, didática ou técnico-científica, que este Trabalho de Conclusão de Curso intitulado UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA, pode ser parcialmente utilizado, desde que se faça referência à fonte e ao autor.

Autorizo, ainda, a sua publicação pela AJES, ou por quem dela receber a delegação, desde que também sejam feitas referências à fonte e ao autor.

GUARANTÃ DO NORTE – MT, ___/___/_____

José Marcus Soares dos Santos

UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

José Marcus Soares dos Santos¹

Márcia Ângela Parolini²

RESUMO

Introdução: A cannabis sativa possui mais de 400 substâncias químicas, sendo que 60 são consideradas canabinóides. Ao estudar-se a medicina canabinoide, os compostos canabinóides podem ser classificados em três diferentes grupos: os fitocanabinoides, canabinoides sintéticos e endocanabinoides. A esclerose múltipla (EM) trata-se de uma doença neurológica crônica, autoimune e inflamatória. Os canabinóides podem ser empregados no tratamento farmacológico não convencional da dor e espasticidade na EM. **Objetivo:** Analisar e descrever a utilização dos compostos canabinóides empregados como recurso terapêutico no tratamento da esclerose múltipla, realizando uma análise crítica sobre as evidências encontradas. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foram realizadas buscas de artigos científicos nacionais e internacionais publicados nos últimos 5 anos no portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e nas bases de dados indexadas à BVS (MEDLINE, IBECs, LILACS). Utilizou-se os descritores em Ciências da Saúde (DecS/MeSH), Canabinóides, Esclerose Múltipla, combinados por meio do operador booleano “AND”. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 6 artigos foram selecionados e utilizados na pesquisa. **Conclusão:** Os compostos canabinóides apresentam efeitos positivos no tratamento da EM, principalmente na manifestação de espasticidade, contudo esses efeitos parecem ser limitados, apresentando melhor resposta clínica quando utilizados com terapia complementar aos tratamentos convencionais para patologia, a eficácia e principalmente a tolerabilidade desses compostos não está totalmente definida.

Palavras-chave: Canabinoides, Cannabis, Esclerose Múltipla, Espasticidade, Doença Autoimune.

ABSTRACT

Introduction: Cannabis sativa has more than 400 chemical substances, 60 of which are considered cannabinoids. When studying cannabinoid medicine, cannabinoid compounds can be classified into three different groups: phytocannabinoids, synthetic cannabinoids and endocannabinoids. Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune and inflammatory neurological disease. Cannabinoids can be used in the non-conventional pharmacological treatment of pain and spasticity in MS. **Objective:** To analyze and describe the use of cannabinoid compounds used as a therapeutic resource in the treatment of multiple sclerosis, carrying out a critical analysis of the evidence found. **Materials and methods:** This is an

¹ SANTOS, José Marcus Soares dos: Acadêmico do curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade Norte do Mato Grosso. E-mail: jose.soares.acad@ajes.edu.br

² PAROLINI, Márcia Ângela: Professora Esp. do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade Norte do Mato Grosso. Orientador. E-mail: @ajes.edu.br

integrative literature review. Searches were carried out for national and international scientific articles published in the last 5 years on the Virtual Health Library (VHL) portal and in databases indexed to the VHL (MEDLINE, IBECs, LILACS). The descriptors in Health Sciences (DecS/MeSH), Cannabinoids, Multiple Sclerosis were used, combined using the Boolean operator “AND”. After applying the inclusion and exclusion criteria, 6 articles were selected and used in the research. Conclusion: Cannabinoid compounds have positive effects in the treatment of MS, mainly in the manifestation of spasticity, however these effects seem to be limited, presenting a better clinical response when used as complementary therapy to conventional treatments for pathology. is fully defined.

Keywords: Cannabinoids, Cannabis, Multiple Sclerosis, Spasticity, Autoimmune Disease.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Leal-galicia et al., 2018 sugere-se que a maconha (cannabis) venha sendo utilizada a mais de 5.000 anos para diferentes finalidades, inclusive medicinais; nesse contexto a planta cannabis pode ser dividida em três diferentes subespécies: *Cannabis Ruderalis*, *Cannabis Indica* e *Cannabis Sativa*; sendo a C. sativa a mais utilizada e estudada pela comunidade médica e científica.

A cannabis sativa possui mais de 400 substâncias químicas, sendo que 60 são consideradas canabinóides. Ao estudar-se a medicina canabinoide, os compostos canabinóides podem ser classificados em três diferentes grupos: os fitocannabinoides, canabinoides sintéticos e endocannabinoides. Nesse panorama, os principais compostos canabinóides de interesse médico científico encontrados na maconha são; canabidiol (CBD), delta 9- tetrahydrocannabinol (THC), canabinol e canabicromeno. No qual o CBD se destaca por não ser psicoativo e ter potente atividade antioxidante, indicado para patologias neurodegenerativas como a esclerose múltipla; o THC por ter efeito análgico, ansiolítico e anticonvulsivo; o canabinol por ser subproduto THC e possuir efeitos terapêuticos; o canabicromeno, por não ser psicoativo sendo anti-inflamatório e antimicrobiano (DE LIMA; ALEXANDRE; SANTOS, 2021).

Nesse contexto, antes de discorrer sobre os efeitos dos compostos canabinóides no tratamento da esclerose múltipla é interessante entender primeiro o que é e como funciona o sistema endocanabinoide. De maneira simplificada, o sistema endocanabinoide trata-se de um sistema formado pelos receptores canabinoides, substâncias endocanabinóides e enzimas que atuam sobre esse sistema; que exerce função na homeostase do organismo. Pesquisas concluíram que os receptores canabinóides trata-se de receptores acoplados à proteína G, sendo os principais receptores canabinóides o CB1 mais encontrado no cérebro e CB2 presente no sistema imunológico; as substâncias endocanabinoides anandamida e 2-araquidonoil glicerol

(2-AG) que agem como mensageiros químicos através da neurotransmissão retrógrada; as enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletalona-seletiva e lipase sn-1-diacilglicerol-seletiva hidrolisam as substâncias canabinóides (GODOY-MATOS et al., 2006).

De acordo com Rabelo; Gomes; Kohn (2019), a esclerose múltipla (EM) trata-se de uma doença neurológica crônica, autoimune e inflamatória. Que acontece quando os glóbulos brancos, células responsáveis pela defesa do organismo atacam os oligodendrócitos e bainhas de mielina, dos neurônios do sistema nervoso central (SNC), reconhecendo-os como não próprio do organismo; causando lesões cerebrais e medulares, com consequente perda de função tecidual em várias regiões do sistema nervoso, resultando nos surtos clássicos da patologia. A doença não tem cura e entre os sintomas que podem se manifestar estão: fadiga, cansaço, artralgia intensa, mialgia, disfunção em intestino e bexiga; podendo evoluir para perda da capacidade física e cognitiva, espasticidade, dentre outros sinais em decorrência dos surtos.

A EM trata-se de um distúrbio auto imune mediado por células auto reativas do sistema imunológico, linfócitos T autorreativos com especificidade a bainha de mielina; envolvendo também macrófagos, micróglia e astrócitos. Apesar de a etiologia e fisiopatologia da EM não ser totalmente compreendida, a comunidade científica sugere que é provável que a patologia esteja associada a diversos fatores ambientais, genéticos e infecciosos; que culminam com processo inflamatório crônico no sistema nervoso central (SNC). Nesse cenário, quanto a fisiopatologia da EM o dano tecidual que ocorre na doença é mediado por linfócitos Th1/Th17 (T helper 1/T helper 2) associados com macrófagos ativados, juntamente com a síntese de citocinas pró-inflamatórias que ocasionam a morte das células que formam a bainha de mielina dos neurônios (RODRIGUEZ MESA et al., 2021).

Os compostos canabinóides podem ser empregados no tratamento farmacológico não convencional da dor e espasticidade na EM; quando o paciente não apresenta resposta ao tratamento convencional com relaxantes musculares, benzodiazepínicos; os medicamentos a base dos canabinóides THC e CBD, podem ser utilizados como tratamento farmacológico alternativo na espasticidade e dor na EM, devido a ação sedativa que esses compostos promovem no SNC (RABELO; GOMES; KOHN, 2019). Nesse contexto, de acordo com Larrussa et al., (2015) o sistema endocanabinóide tem influência positiva na fisiopatologia da EM; sendo que, o uso terapêutico dos fitocanabinóides como a associação do THC e CBD é benéfico ao paciente. A autora também cita, que diversas pesquisas com modelo experimentais de EM, apontam que a utilização de canabinóides agonistas traz benefícios no tratamento da patologia por evitarem a migração de leucócitos para o SNC.

Nesta perspectiva, considerando a potencialidade terapêutica dos compostos canabinóides, o presente trabalho tem por objetivo analisar e descrever a utilização dos compostos canabinóides empregados como recurso terapêutico no tratamento da esclerose múltipla, realizando uma análise crítica sobre as evidências encontradas, utilizando como metodologia de pesquisa a revisão integrativa da literatura.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura fundamentada nos seis passos clássicos da revisão. 1) reconhecimento do tema e escolha da hipótese/ pergunta de pesquisa para formulação da revisão integrativa; 2) criação de critérios de inclusão e exclusão de pesquisa / amostras ou busca na literatura; 3) determinação das ideias que serão retiradas das pesquisas escolhidas / classificação das pesquisas; 4) classificação das pesquisas incluídas na revisão integrativa; 5) análise dos resultados; 6) apresentação da revisão integrativa da literatura / resumo das informações conhecidas (DE SOUSA et al., 2017). Foram realizadas buscas de artigos científicos no portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e nas bases de dados indexadas à BVS. Foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DecS/MeSH), Canabinóides, Esclerose Múltipla. Os artigos encontrados foram triados pelo título e resumo, de acordo com o tema de interesse do estudo, aplicando-se critérios de inclusão e exclusão. Após a coleta, foram lidos os artigos na íntegra para extração dos dados e discussão, com a descrição dos resultados.

2.1 Coleta de dados: desenho do estudo e estratégia de busca

O trabalho desenvolvido, foi fundamentado em uma revisão integrativa da literatura, construída com artigos científicos nacionais e internacionais publicados nos últimos 5 anos. O presente trabalho foi elaborado do período de julho ao início de agosto de 2023; no qual o objeto de estudo foram produções científicas veiculadas em periódicos indexados nos bancos de dados da Literatura científica, no portal Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e nas bases de dados indexadas a BVS Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências de la Salud (IBECS), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores utilizados foram: Canabinóides, Esclerose Múltipla. Encontrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por meio do operador booleano “AND”.

2.2 Critérios de elegibilidade: inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos científicos publicados entre 2018 a 2023 nos idiomas português, inglês e espanhol, disponibilizados em versão completa e gratuita; os artigos selecionados foram triados pela leitura do título e resumo. Como critérios de exclusão, foram estabelecidos: dissertações e teses, como também artigos científicos que tratem do uso dos compostos canabinóides em patologias que não sejam a Esclerose Múltipla; artigos publicados fora da data objetivada e idiomas escolhidos.

2.3 Seleção organização e análise de dados

Depois da pré-seleção dos artigos através da leitura dos títulos e dos resumos, obedecendo todos os critérios de elegibilidade e de exclusão impostas ao estudo desenvolvido, os artigos escolhidos foram arquivados e submetidos a extração de dados pelo meio de confecção de tabela no software google docs, para posterior análise.

Foram encontrados 260 artigos através da utilização dos descritores Canabinóides e Esclerose Múltipla, combinados pelo operador booleano AND. Após foram aplicados os filtros de texto completo, idioma (inglês, espanhol, português) e intervalo de publicação (últimos 5 anos); sendo filtrados 53 artigos; no qual foram selecionados os artigos que apresentavam os dois descritores (Canabinóides, Esclerose Múltipla) utilizados no título, no qual foram considerados todos os nomes de canabinóides tanto endógenos quanto exógenos; e encontrados em sua versão gratuita; ficando 9 artigos. Para posterior leitura do resumo, no qual 6 artigos foram selecionados e utilizados na pesquisa; conforme expresso na figura 1.

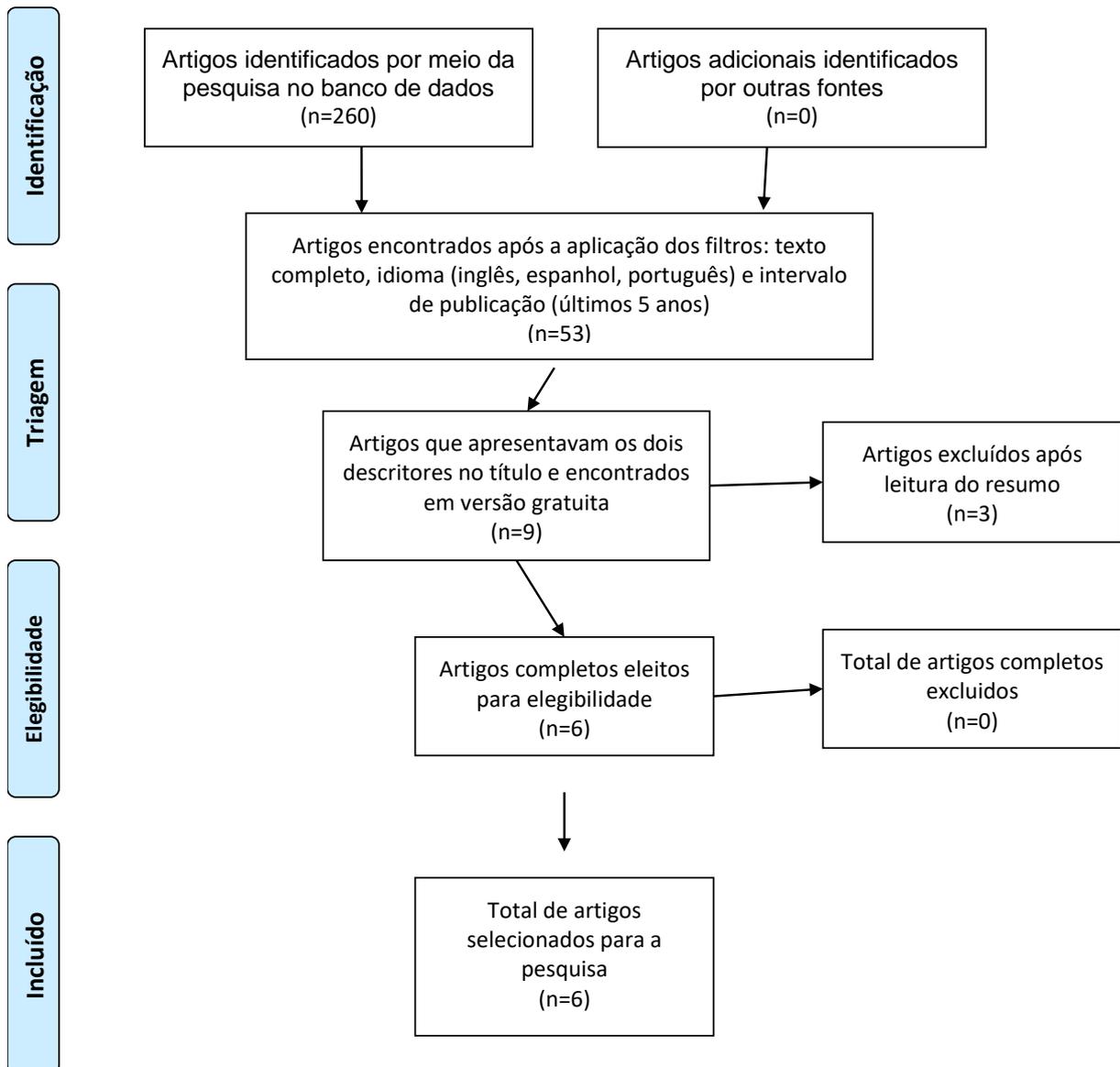
Para o levantamento de dados da pesquisa desenvolvida o principal foco foi a utilização dos compostos canabinóides quando empregados como recurso terapêutico no tratamento da Esclerose múltipla. Para esse fim foi utilizada a estratégia de PICOD, especificada no quadro 01.

Quadro 01: Estratégia de PICOD

| | | |
|---|-------------------|---|
| P | Populaçã | Portadores de Esclerose Múltipla |
| I | Intervenção | Utilização dos compostos canabinóides |
| C | Comparação | Com tratamento e sem tratamento com os compostos canabinóides |
| O | Desfecho | Efeitos positivos ou negativos? / (efeitos relevantes ou irrelevantes?) |
| D | Desenho do estudo | Revisão da literatura, estudo observacional, meta-análise. |

Fonte: (autor, 2023)

Figura 1: Fluxograma da quantificação dos artigos de acordo com a pesquisa bibliográfica nos bancos de dados científicos abordando a utilização dos compostos canabinoides na esclerose múltipla



Fonte: Autoria própria, 2023.

3 RESULTADOS

Os artigos selecionados para compor a amostra da presente revisão integrativa da literatura tratavam da utilização dos compostos canabinóides como recurso terapêutico para tratamento da EM. Segue no quadro 02 a descrição dos artigos selecionados para compor a presente revisão integrativa.

Quadro 02: Descrição sintética dos artigos selecionados

| AUTOR (ANO) | TÍTULO | OBJETIVO | METODOLOGIA | RESULTADO | CONCLUSÃO |
|---------------------------|---|--|--|--|--|
| BARRÉ et al., 2023 | A gravidade dos sintomas é um determinante importante do uso de produtos à base de cannabis entre pessoas com esclerose múltipla. | identificar correlatos do uso de produtos à base de canabinoides (CBP) em pacientes com esclerose múltipla (EM) na França e na Espanha. | Foi submetido um inquérito transversal online a pacientes com EM que eram membros de uma rede social para pessoas que vivem com doenças crônicas e viviam em França ou Espanha. Dois resultados do estudo mediram o uso terapêutico de CBP e o uso terapêutico diário de CBP. Modelos de regressão proibit bivariados aparentemente não relacionados foram usados para testar associações entre os resultados e as características dos pacientes, ao mesmo tempo em que levaram em conta as diferenças relacionadas aos países. As diretrizes do STROBE foram seguidas ao relatar este estudo. | Entre os 641 participantes do estudo (70% da França), a prevalência do uso de PEC foi semelhante em ambos os países (23,3% na França vs. 20,1% na Espanha). A incapacidade relacionada à SM foi associada a ambos os desfechos, com gradiente observado entre os diferentes graus de incapacidade. O nível de dor relacionado à SM foi associado apenas ao uso de CBP. | O uso de CBP é comum em pacientes com EM de ambos os países. Quanto mais grave a EM, mais participantes recorreram ao CBP para aliviar os sintomas. Deve ser garantido um acesso mais fácil ao CBP para pacientes com EM que necessitam de alívio, especialmente da dor. |
| GAJOFA TTO et al., (2023) | Conectividade funcional em estado de repouso em pacientes com esclerose múltipla recebendo nabiximols para espasticidade. | Conduzir uma análise exploratória das mudanças na conectividade das redes cerebrais na ressonância magnética funcional (fMRI) em estado de repouso (RS) de pacientes com esclerose múltipla tratados com nabiximols. | O estudo identificou um grupo de pacientes com EM tratados com Sativex® no Hospital Universitário de Verona, que foram submetidos a fMRI cerebral com RS nas 4 semanas antes (T0) e 4-8 semanas após (T1) o início do tratamento. A resposta do Sativex® foi definida como redução da pontuação da Escala de Avaliação Numérica de espasticidade $\geq 20\%$ em T1 vs. As alterações de conectividade na fMRI foram comparadas entre T0 e T1 em todo o grupo e de acordo com o status da resposta. A conectividade ROI para ROI e semente para voxel foram avaliadas. | Doze pacientes com EM (7 homens) foram elegíveis para o estudo. Sete pacientes (58,3%) resultaram respondedores ao Sativex® em T1. Na análise de fMRI, a exposição ao Sativex® foi associada ao aumento global da conectividade cerebral (particularmente nos respondedores), à diminuição da conectividade das áreas motoras e às alterações da conectividade bidirecional do cerebelo esquerdo com diversas áreas corticais. | A administração de nabiximols está associada ao aumento da conectividade cerebral de pacientes com esclerose múltipla com espasticidade. A modulação das áreas corticais sensorio-motoras e a conectividade do cerebelo podem desempenhar um papel no efeito dos nabiximols. |

| | | | | | |
|---------------------------------|---|---|---|--|---|
| FILIPPI NI et al., (2022) | Cannabis e canabinóides para tratamento do sintomático de pessoas com esclerose múltipla. | Avaliar os benefícios e malefícios dos canabinóides, incluindo canabinóides sintéticos ou derivados de ervas e plantas, para reduzir os sintomas em adultos com EM. | O estudo pesquisou seguintes bases de dados desde o início até dezembro de 2021: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Cochrane Library), CINAHL (anfitrião EBSCO), LILACS, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Organização Mundial da Saúde Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos, registro de ensaios clínicos dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, Registro de Ensaios Clínicos da União Europeia, banco de dados da Associação Internacional de Medicamentos Canabinóides. Pesquisamos manualmente listas de citações de estudos incluídos e revisões relevantes. | Incluímos 25 ECRs com 3.763 participantes, dos quais 2.290 receberam canabinóides. A idade variou de 18 a 60 anos, e entre 50% e 88% dos participantes dos estudos eram mulheres. Os estudos incluídos duraram de 3 a 48 semanas e compararam nabiximols, um spray bucal com uma combinação igual (1:1) derivada de planta de tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) (13 estudos), canabinóides sintéticos que imitam o THC (7 estudos), um extrato oral de THC de Cannabis sativa (2 estudos), Cannabis herbácea inalado (1 estudo) contra placebo. Um estudo comparou dronabinol, extrato de THC de Cannabis sativa e placebo, outro comparou Cannabis herbácea inalado, dronabinol e placebo. Identificamos oito estudos em andamento. | Em comparação com o placebo, os nabiximols provavelmente reduzem a gravidade da espasticidade a curto prazo em pessoas com EM. Não temos certeza sobre o efeito na dor neurológica crônica e na qualidade de vida relacionada à saúde. Os canabinóides podem aumentar ligeiramente a interrupção do tratamento devido a EAs, problemas do sistema nervoso e distúrbios psiquiátricos em comparação com o placebo. Não temos certeza sobre o efeito na tolerância aos medicamentos. A certeza geral da evidência é limitada pela duração de curto prazo dos estudos incluídos. |
| D'HOOGHE et al., (2021) | Sativex® (nabiximols) canabinoide spray oromucoso em pacientes com | Este estudo retrospectivo avalia os resultados relatados pelos pacientes em pacientes com espasticidade por esclerose | Dos 276 pacientes de oito centros na Bélgica que iniciaram o tratamento antes de 31 de dezembro de 2017, os dados de avaliação da eficácia estavam disponíveis para 238 pacientes durante o período de teste de 4 a | As pontuações médias da Escala de Avaliação Numérica de Espasticidade (NRS) de 0 a 10 melhoraram de 8,1 no início do estudo para 5,2 | Mais de 60% dos pacientes com EM que iniciaram tratamento complementar com spray oromucoso de canabinoide |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|
| | <p>espasticidade por esclerose múltipla resistente : a experiência belga</p> | <p>múltipla (EM) que foram tratados com um spray oromucoso de canabinoide (Sativex®, nome USAN: nabiximols) após não responderem suficientemente a medicamentos antiespasticidad e anteriores.</p> | <p>8/12 semanas, e para coortes menores de pacientes com tratamento continuado por 6/12 meses.</p> | <p>(semana 4), 4,6 (semana 8) e 4,1 (semana 12). As pontuações médias da Escala Visual Analógica EuroQoL (EQ VAS) aumentaram de 39 no início do estudo para 52 (semana 4), 57 (semana 8) e 59 (semana 12). As pontuações médias da NRS e EQ VAS permaneceram no mesmo intervalo de 12 semanas em pacientes com dados de longo prazo. A dose média de spray oromucoso de canabinoide foi de 6 pulverizações/dia. A maioria dos 93 dos 276 pacientes, com prescrição inicial (33,7%), que interromperam o tratamento até a semana 12, o fizeram nas primeiras 8 semanas, principalmente devido à falta de eficácia. Na semana 12, 171 (74%) dos 230 pacientes com eficácia avaliada relataram uma resposta clinicamente significativa, correspondendo a $\geq 30\%$ de melhora na NRS. A tolerabilidade do spray oromucoso de canabinoide foi consistente com o seu perfil de segurança conhecido.</p> | <p>relataram um efeito sintomático clinicamente relevante e continuaram o tratamento após 12 semanas.</p> |
|--|--|--|--|---|---|

| | | | | | |
|--------------------------------|--|---|---|--|--|
| MANER A; BERTIN I, (2021) | Medicamentos à base de canabinóides e esclerose múltipla | Fornecer uma visão geral dos principais canabinóides endógenos e sintéticos utilizados para a melhoria sintomática da EM e dos seus resultados benéficos, proporcionando novas perspectivas possíveis para o tratamento desta doença. | Revisão da literatura sobre os principais canabinóides endógenos e sintéticos que são utilizados para melhoria sintomática EM. Fornecendo uma visão geral do assunto. | A modulação de componentes distintos do ECS (CBRs, degradação enzimas e transportadores de AEA) podem representar uma estratégia terapêutica nova e promissora para controlar os sintomas e a progressão da doença da EM, como demonstrado por estudos recentes realizados em modelos animais de EM. Foi relatado que canabinóides podem aliviar os sintomas da EM ao essencialmente ativando o CB1R. O aumento de níveis de endocanabinóides através da inibição de as enzimas degradantes de AEA e/ou 2-AG (FAAH e MAGL, respectivamente) e do O transportador AEA pode levar à melhoria da espasticidade. | Embora haja ainda há necessidade de extensos estudos pré-clínicos, pode levantar a hipótese de que moduladores multialvo de O ECS pode ser capaz de controlar a progressão da doença e sintomas de EM, possivelmente tendo um grande potencial de tradução e representando promissor candidatos ao desenvolviment o clínico. |
| TORRES - MORENO et al., (2018) | Avaliação da eficácia e tolerabilidade de canabinóides em pacientes com esclerose múltipla | Conduzir uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia e tolerabilidade dos canabinóides medicinais em comparação com o placebo no tratamento sintomático de | Fonte de dados: MEDLINE e Cochrane Library Plus até 26 de julho de 2016. Nenhuma restrição foi aplicada. A pesquisa foi concluída com informações do ClinicalTrials.gov. Seleção de estudos: Ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que avaliaram o efeito de canabinóides medicinais por via de | Dezessete ensaios foram selecionados, incluindo 3.161 pacientes foram analisados. Achados significativos para a eficácia dos canabinóides versus placebo foram SMD = -0,25 DP (IC 95%, -0,38 a -0,13 DP) para espasticidade | Os resultados sugerem uma eficácia limitada dos canabinóides no tratamento da espasticidade, dor e disfunção da bexiga em pacientes com EM. A terapia com esses medicamentos pode ser |

| | | | | | |
|--|--|-------------------|--|--|---------------------|
| | | pacientes com EM. | administração oral ou oral sobre os sintomas de espasticidade, dor ou disfunção da bexiga em pacientes adultos com EM. Extração e síntese de dados: As diretrizes de relatórios Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRSMA) foram seguidas. Os tamanhos dos efeitos foram calculados como diferença média padronizada (SMD) para eficácia e taxa de taxa (RR) para tolerabilidade. Dentro de cada estudo, os SMDs que avaliaram o mesmo resultado foram combinados antes da meta-análise para obter um único valor por resultado e estudo. O agrupamento dos estudos foi realizado com base na intenção de tratar, por meio de meta-análise de efeito aleatório. | (dados de avaliação subjetiva do paciente), -0,17 DP (IC 95%, -0,31 a -0,03 DP) para dor e -0,11 DP (IC 95%, -0,22 a -0,0008 DP) para disfunção vesical. Os resultados favoreceram os canabinóides. Os resultados de tolerabilidade foram RR = 1,72 pacientes-ano (IC 95%, 1,46-2,02 pacientes-ano) na análise total de eventos adversos e 2,95 pacientes-ano (IC 95%, 2,14-4,07 pacientes-ano) nas retiradas devido a efeitos adversos. Os resultados descreveram um risco maior para canabinóides. A metanálise de eventos adversos graves não mostrou significância estatística. | considerada segura. |
|--|--|-------------------|--|--|---------------------|

Fonte: (Autor 2023)

3.1 Avaliação geral dos estudos

Todos os artigos selecionados para compor a amostra obedeceram aos critérios metodológicos impostos ao presente estudo. Assim, após a leitura do resumo; os artigos que não abordaram a utilização dos compostos canabinóides como recurso terapêutico para Esclerose múltipla em humanos foram excluídos. Os artigos foram identificados de A1 a A6, de cima para baixo conforme o quadro 02; para compor o quadro 03 que retrata o motivo da inclusão de cada artigo selecionado para a amostra.

Quadro 03: Motivo da inclusão dos estudos selecionados

| IDENTIFICAÇÃO | MOTIVO DA INCLUSÃO |
|---------------|---|
| A1 | Incluído por abordar na amostra selecionada a relação entre a procura e utilização de produtos à base de cannabis por portadores de EM. |

| | |
|----|--|
| A2 | Incluído após leitura do resumo, por analisar os efeitos do canabinoide nabiximols (sativex) na conectividade das redes cerebrais em ressonância magnética funcional em estado de repouso em pacientes com EM. |
| A3 | Integrou amostra de artigos por avaliar os benefícios e malefícios dos compostos canabinóides para reduzir os sintomas em adultos portadores de EM. |
| A4 | Selecionado por avaliar relatos de pacientes com espasticidade por EM, que utilizaram o nabiximols (sativex) como recurso terapêutico para condição, após não resposta aos medicamentos anti espasticidade utilizados anteriormente. |
| A5 | Escolhido por fornecer uma visão geral sobre os canabinóides tanto endógenos quanto sintéticos utilizados como recurso terapêutico para EM, e fornecer uma perspectiva futura sobre esses compostos no tratamento da patologia. |
| A6 | Incluído por se tratar de um estudo de revisão sistemática e metanálise que gera alto nível de evidência. No qual o estudo avalia a eficácia e tolerabilidade dos canabinóides medicinais quando comparados com placebo no tratamento sintomático de pacientes com EM. |

Fonte: (Autor, 2023)

4 DISCUSSÃO

Conforme Barré et al., (2023), A1; levando em consideração as características de cronicidade, e sinais e sintomas causados pela EM como: espasticidade, dor, astenia, disfunção em órgão e sistema cognitivo; e o possível potencial terapêutico dos compostos canabinóides. Nesse sentido, o autor conduziu um estudo transversal que objetivou identificar correlatos da utilização de produtos à base de canabinoides (CBP) em pacientes portadores de EM na França e Espanha.

Chegando ao resultado de que, a prevalência do uso de produtos à base de compostos canabinóides é semelhante entre os dois países (23,3 % França vs. 20,1% Espanha), no qual quanto mais graves os sintomas, mais a amostra estudada procurava os produtos à base de cannabis (BARRÉ et al., 2023). Dessa forma, levanta-se a hipótese de que pacientes portadores de EM tendem a procurar e utilizar com mais frequência os produtos à base de cannabis. Nesse cenário, a hipótese levantada é reforçada por Schabas et al., (2019), que através de uma coorte retrospectiva buscou caracterizar a utilização de produtos à base de cannabis por portadores de EM que frequentavam a clínica de MS do University of British Columbia Hospital (UBCH); concluindo que, um em cada quatro pacientes da amostra selecionada para os estudos, utilizam produtos à base de cannabis. Nesta perspectiva, tendo em vista o resultado dos estudos, é importante que seja estabelecida uma evidência sólida sobre a utilização, tolerabilidade, efetividade e segurança desses compostos, para prescrição e utilização para pacientes que procuram os produtos devido a EM.

D'hooghe et al., (2021), A4; avaliou através de um estudo coorte retrospectivo, resultados relatados por pacientes com espasticidade devido a EM que utilizaram o canabinoide

nabiximols (sativex), após não responderem à terapia antiespasmódicos. Nesse contexto, mais de 60% da amostra analisada retrataram melhora nos sintomas de espasticidade e demais sintomas causados pela EM, ao utilizar o spray oromucoso (sativex); assim evidenciando um efeito sintomático clinicamente relevante. Com base nos resultados apresentados pelo estudo, sugere-se que o spray oromucoso nabiximols (sativex), pode ser um recurso terapêutico interessante para pacientes que não respondem à terapia convencional com antiespasmódicos.

Nesse sentido, este estudo observacional multicêntrico procurou detalhar a efetividade do canabinoide sativex em um amplo grupo de pacientes italianos com EM, no contexto do dia a dia. No qual, os resultados do estudo validam a eficácia e segurança do sativex como alternativa terapêutica para portadores de EM que manifestam espasticidade de moderada a grave, resistentes a medicamentos antiespásticos convencionais (PATTI et al., 2016). Nesse cenário, é importante analisar estudos que gerem maior nível de evidência, que validem a utilização deste medicamento com terapia adicional para espasticidade na EM. Nesse contexto, esta pesquisa de 2018 comparou o sativex empregado como terapia adjuvante com antiespásticos de primeira linha otimizados (SAVANT) na espasticidade da EM resistente. O spray oromucoso utilizado como terapia complementar, resultou em melhora significativa e clinicamente relevante, quando comparado ao ajuste isolado do medicamento antiespasticidade de primeira linha; neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (MARKOVÀ et al., 2018).

Dessa forma, com base nos trabalhos de D'hooghe et al., (2021), A4; Patti et al., (2016); Markovà et al., (2018), observa-se a construção de uma evidência científica para utilização do canabinoide sativex, para tratamento suplementar da espasticidade em portadores de EM. Contudo, parece ser preciso mais estudos que detalhem a segurança fármaco na terapia adjuvante, para espasticidade em portadores de EM.

Nesse panorama, um grupo de pesquisadores formado por Gajofatto et al.; (2023), A2; realizaram uma análise exploratória a fim de avaliar as alterações ocorridas na conectividade das redes neurais observadas em imagem de ressonância magnética funcional (fMRI) em estado de repouso (RS) de portadores de EM, tratados com sativex. Avaliando a ativação das redes cerebrais antes e após o início do tratamento; concluíram que a utilização do canabinoide Nabiximols parece melhorar a conectividade cerebral em portadores de EM que apresentam espasticidade, principalmente nos considerados respondedores ao tratamento. Uma resposta terapêutica eficaz ao sativex está relacionada a uma maior conectividade cerebral global antes do tratamento, em comparação com uma resposta menos eficaz. A modulação das áreas motoras e a conectividade do cérebro podem ter um papel significativo no efeito clínico do Sativex.

Nesse contexto, baseado na pesquisa de Gajofatto et al., (2023), é provável que o canabinoide Sativex possa aumentar a conectividade cerebral, no qual o estado de conectividade neural antes do tratamento possa influenciar na resposta clínica. Nessa condição, devido às limitações da pesquisa, como amostra considerada pequena, é necessário que mais pesquisas sejam feitas para gerar uma evidência sólida sobre o assunto. Nesse panorama, esta revisão da literatura de 2019, ao analisar os efeitos medicinais e adversos dos canabinóides THC e CBD nas patologias de Parkinson e Alzheimer; observaram que O THC e o CBD apresentam ação neuro protetora, antioxidante e antiapoptótica; capacidade de aumentar a diferenciação celular e expressão de proteínas axonais e sinápticas, efeito neuro restaurador independente de fator de crescimento neuronal (DE ALMEIDA CAMARGO FILHO et al., 2019). Ademais, o Sativex trata-se de um canabinóide em forma spray oromucoso com proporção de 1:1 de THC e CBD contendo resíduos adicionais de fitocanabinóides e terpenóides (KEVIN et al., 2017).

Nesse cenário, mesmo que o sativex seja em sua maioria uma combinação de THC e CBD, e que os fatores observados por De Almeida Camargo Filho et al (2019), provavelmente possam vir a contribuir positivamente para o estado de conectividade cerebral em portadores de EM analisados por Gajoffatto et al., (2023). Não é possível estabelecer um estado de evidência sobre o assunto, pois os trabalhos abordam problemas de pesquisa diferentes, conduzidos por metodologias distintas. Adicionalmente, até o momento desta presente pesquisa não se encontram trabalhos semelhantes ao de Gajoffatto et al., (2023), para realizar a comparação dos métodos, resultados e desfechos da pesquisa, a fim avaliar se existe a construção de evidência na literatura científica sobre o assunto.

Filippini et al., (2022), A3; realizou uma revisão de ensaios clínicos randomizados paralelos ou cruzados, para avaliar o emprego de todas as classes de canabinóides para diminuição dos sintomas da EM. Concluindo que quando comparado placebo possivelmente o sativex é capaz de diminuir a severidade da espasticidade a curto prazo em portadores de EM; os efeitos dos canabinóides sobre a dor neurológica crônica e qualidade de vida ainda são incertos; quando comparados com placebo os canabinóides podem levar a um pequeno aumento na interrupção do tratamento devido a eventos adversos, problemas neurológicos e distúrbio psiquiátricos; o efeito na tolerâncias dos medicamentos também parece ser incerta. Ademais, a evidência é limitada devido ao curto período de duração dos estudos analisados pelo autor. Com base nas informações apresentadas na pesquisa percebe-se que os canabinóides parecem apresentar bons resultados para diminuição da espasticidade na EM, mas a evidência na dor neurológica crônica e outros sintomas da EM ainda é incerta, a segurança e tolerabilidade dos canabinóides devem ser mais estudadas.

Nessa perspectiva, esta revisão sistemática de revisões procurou compilar os resultados de revisões sistemáticas rigorosas, que investigaram a eficácia e a segurança dos canabinóides no tratamento da EM. Conclui-se que existem evidências que apoiam a utilização de canabinóides para dor e espasticidade na EM; os efeitos dos compostos canabinóides geralmente são modestos, os efeitos adversos são de leves a moderados. A pesquisa também cita que poucas revisões da amostra analisada conseguiram realizar meta-análise devido à falta de padronização das medidas empregadas e resultados analisados (NIELSEN et al., 2018).

Nesse cenário, tanto a pesquisa de Filippini, et al., (2022), A3; quanto a de Nielsen et al; (2018), geram bons níveis de evidência científica, no qual os canabinóides apresentam resultados clinicamente relevantes na espasticidade na EM, enquanto para os demais sintomas ainda estão incertos. É importante citar que fatores relatados pelos autores como curta duração dos estudos analisados na amostra, e falta de padronização que dificultaram o emprego da meta-análise na amostra analisada; limitam a construção de uma evidência de alta qualidade sobre o assunto. Dessa maneira, pesquisas com maior duração de tempo, e padronização dos dados e resultados, podem gerar maior evidência, eliminando algumas incertezas existentes a respeito do tema analisado.

Manera; Bertini, (2021), A5; realizaram uma revisão da literatura objetivando fornecer uma visão geral, sobre os principais canabinóides utilizados como recurso terapêutico para melhora dos sintomas da EM, visando proporcionar novas perspectivas futuras para o tratamento da patologia. Concluíram que a modulação de diferentes componentes do sistema endocanabinóide é uma estratégia terapêutica promissora para controlar os sintomas e retardar a progressão da EM; aparentemente os canabinóides são capazes de diminuir os sintomas da EM ao ativar os receptores CBR1 (receptor canabinoide tipo 1); possivelmente moduladores que atuam em múltiplos alvos do sistema endocanabinóide podem ter a capacidade de regular patologias, e sintomas da EM, é provável que possuam capacidade significativa para serem traduzidos, sendo considerados fatores promissores para o desenvolvimento clínico; é necessário a realização de mais estudos pré clínicos. Dessa forma, observa-se que a capacidade de interação com o sistema endocanabinóide e potencial terapêutico relatados, tornam os compostos canabinóides uma grande aposta para o tratamento da EM, e diferentes patologias; gerando grande perspectiva na comunidade científica sobre o a utilização terapêutica desses compostos.

Neste contexto, esta revisão da literatura de 2023, investigou os efeitos moleculares dos canabinóides sobre o sistema endocanabinóide, os fatores que influenciam a resposta aos canabinóides no organismo, analisando os efeitos dos canabinóides na EM. Chegando à

conclusão de que os estudos sobre a farmacodinâmica dos canabinóides demonstram efeitos anti-inflamatórios, antivirais e anti oncogênicos desses compostos; a resposta aos canabinóides pode variar conforme o indivíduo, devido a fatores genéticos como receptores canabinóides e enzimas metabolizadoras; sugerindo que a terapia com esses compostos deve ser ajustada ao perfil genômico do indivíduo, no qual efeitos adversos sobre os diferentes sistemas devem ser considerados. Desde 1990 foram conduzidos diversos experimentos *in vitro*, estudos pré-clínicos *in vivo* com animais, ensaios clínicos com humanos, questionários aplicados a portadores de EM que utilizam canabinóides. No qual, esses estudos demonstram o potencial terapêutico dos canabinóides no tratamento da EM; os autores também recomendam a necessidade de estudos que gerem maior evidência sobre a segurança e eficácia desses compostos (NOUH; KAMAL; ABDELNASER, 2023).

Dessa forma, analisando os trabalhos de Manera; Bertini, (2021), e Nouh; Kamal; Abdelnaser, (2023), percebe-se que a forma como os canabinóides exógenos modulam o sistema endocanabinóide, parece ser benéfico para o tratamento da EM, gerando grandes perspectivas futuras sobre esses compostos para controlar os sintomas e retardar o curso natural da EM. Contudo, é importante citar que grande parte dos estudos que compuseram a amostra das revisões que tratavam sobre a modulação do sistema endocanabinóide pelos canabinóides exógenos foram feitos em modelos animais de EM. Há necessidade de mais estudos pré-clínicos; e a falta de padronização de dados e resultados em ensaios com humanos. Não permite a criação de uma evidência fidedigna sobre os efeitos terapêuticos, colaterais, adversos, tolerabilidade e segurança desses compostos, mesmo que as perspectivas futuras sejam grandes.

Um grupo de pesquisa composto por Torres Moreno et al., (2018), A6; conduziu uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia e tolerância dos canabinóides medicinais quando comparados com placebo no tratamento sintomático da EM. A comparação dos resultados da pesquisa, concluíram que os canabinóides apresentam efeitos limitados e modestos na redução da espasticidade subjetiva, dor e disfunção da bexiga em portadores de EM; contudo, não percebe-se, mudança significativa na espasticidade medida de forma objetiva. A análise de eventos adversos e graves apontam que podem ser medicamentos seguros, pois não há significância estatísticas; no entanto o número total de eventos adversos é maior do que o placebo no tratamento de sintomas em portadores de EM. Dessa forma, com base na pesquisa analisada, observa-se que os canabinóides medicinais apresentam eficácia limitada no tratamento da EM, sendo considerados seguros quanto à tolerabilidade, contudo é importante analisar outros estudos para analisar se realmente há a construção de uma evidência de qualidade sobre a eficácia e tolerabilidade dos canabinóides.

Nesse cenário, esta revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados de 2017, analisaram minuciosamente a utilização de canabinóides em portadores EM e lesão medular que manifestam espasticidade. No qual a meta-análise de 16 ensaios controlados por placebo com evidência de moderada a alta qualidade, indicou uma melhora não significativa do ponto de vista estatístico na frequência e intensidade dos espasmos, na função cognitiva, nas atividades cotidianas e motilidade com a utilização de canabinóides. Evidências de menor qualidade sugerem possível diminuição da espasticidade, mesmo que esta associação não tenha atingido relevância estatística; evidências de qualidade moderada apontaram para um declínio não significativo estatisticamente da dor e função vesical. Usuários de canabinóides apresentam maior risco de eventos adversos comparado com o placebo; contudo esses eventos são mais toleráveis do que os da terapia tradicional para espasticidade no momento da pesquisa; observou-se uma diferença estatística significativa, favorecendo o placebo em comparação aos canabinóides em relação às cefaleias (DA ROVARE et al., 2017).

Nesta perspectiva, Torres-Moreno et al., (2023) e Da Rovare et al., (2017) parecem concordar quanto a eficácia dos canabinóides, podendo concluir que nas pesquisas analisadas, os canabinóides apresentam eficácia moderada e limitada, para Da Rovare não tendo significância estatística. As pesquisas discordam quanto à tolerabilidade, para Torres-Moreno, a análise de eventos adversos não apresenta significância estatística, assim podendo ser considerados medicamentos seguros; para Da Rovare, os canabinóides podem causar maior risco de eventos adversos comparado com placebo. Ambos pesquisadores conduziram os tipos de estudos que geram o maior nível de evidência na literatura científica; contudo, mesmo assim os trabalhos apresentam algumas limitações relatadas pelos próprios autores como, número de estudos incluídos, fatores que dificultam o cegamento da amostra analisada pelos pesquisadores, falta de padronização de dados e resultados em alguns estudos da amostra analisada, dentre outros fatores que dificultam a construção de uma evidência 100% fidedigna ao assunto analisado.

Observa-se que publicações mais recentes de 2021 a 2023 relatam novas descobertas sobre modulação de diferentes componentes do sistema endocanabinoide por canabinóides exógenos, criando grandes perspectivas futuras para utilização desses compostos, para reduzir os sintomas da EM e retardar o curso natural da patologia. Até o momento, o canabinóide produzido pela indústria farmacêutica Sativex parece ser o que apresenta melhores resultados, e mais detalhados, para espasticidade quando empregado com terapia complementar na EM.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado nos estudos analisados, é possível concluir que com a popularização dos canabinóides para fins medicinais, pacientes portadores de patologias que possam se beneficiar com a intervenção desses compostos como nos casos de portadores de EM, tendem a procurar e utilizar esses produtos com maior frequência.

Nesse contexto, com base na amostra de estudos analisada e comparação com outras pesquisas; percebe-se que existe a construção de evidência de que os compostos canabinóides apresentam efeitos positivos no tratamento da EM, principalmente na manifestação de espasticidade, contudo esses efeitos parecem ser limitados, apresentando melhor resposta clínica quando utilizados com terapia complementar aos tratamentos convencionais para patologia; a eficácia e principalmente a tolerabilidade desses compostos não está totalmente definida.

A condução de estudos pré-clínicos e clínicos com padronização de dados, resultados e desfechos; permitirá a construção de revisões sistemáticas e meta-análises de maior qualidade, permitindo a construção de uma evidência científica mais fidedigna sobre a utilização de canabinóides como recurso terapêutico para e EM, e outras patologias. Novos estudos sobre o tema devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

BARRÉ, Tangui et al. Symptom severity is a major determinant of cannabis-based products use among people with multiple sclerosis. **Journal of Clinical Nursing**, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocn.16674>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocn.16674>. Acesso em: 07 set. 2023.

D'HOOOGHE, Marie et al. Sativex®(nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the Belgian experience. **BMC neurology**, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2021. Doi: 10.1186/s12883-021-02246-0. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8218396/pdf/12883_2021_Article_2246.pdf. Acesso em: 20 set. 2023.

DA ROVARE, Victoria P. et al. Canabinóides para espasticidade devido a esclerose múltipla ou paraplegia: Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Terapias Complementares em Medicina**, v. 34, p. 170-185, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.08.010>. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/003fcc57-9aa0-41c2-93aa-96ef4c4976b3/content>. Acesso em: 08 out 2023.

DE ALMEIDA CAMARGO FILHO, Marcelo Ferrari et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 55, n. 2, p. 17-32, 2019. Disponível: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf>. Acesso: 02 out 2023.

DE LIMA, Amanda Alves; ALEXANDRE, Ueslane Coelho; SANTOS, Jânio Sousa. O uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, 2021. Disponível em: [file:///C:/Users/josem/Downloads/19829-Article-245080-1-10-20210913%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/josem/Downloads/19829-Article-245080-1-10-20210913%20(1).pdf). Acesso em: 8 jul. 2023.

DE SOUSA, Luís Manuel Mota et al. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Nº21 Série 2-Novembro 2017**, v. 17,2017. Disponível em: <http://www.sinaisvitais.pt/images/stories/Rie/RIE21.pdf#page=17>. Acesso em: 19 jul. 2023.

FILIPPINI, Graziella et al. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2022. Doi: 10.1002/14651858.CD013444.pub2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9069991/>. Acesso em: 12 set. 2023.

GAJOFATTO, Alberto et al. Resting-state functional connectivity in multiple sclerosis patients receiving nabiximols for spasticity. **BMC neurology**, v. 23, n. 1, p. 1-9, 2023. Doi: 10.1186/s12883-023-03171-0. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10052832/pdf/12883_2023_Article_3171.pdf. Acesso em: 07 set. 2023.

GODOY-MATOS, Amélio F. de et al. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 390-399,2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/jyHNCZvJrpCDQDz3VFyQKBM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 jul. 2023.

KEVIN, Richard C. et al. Urinary cannabinoid levels during nabiximols (Sativex®)-medicated inpatient cannabis withdrawal. **Forensic Toxicology**, v. 35, p. 33-44, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Richard-Kevin/publication/305890749_Urinary_cannabinoid_levels_during_nabiximols_SativexR-medicated_inpatient_cannabis_withdrawal/links/5c12f4024585157ac1c06824/Urinary-cannabinoid-levels-during-nabiximols-SativexR-medicated-inpatient-cannabis-withdrawal.pdf. Acesso em: 02 out 2023.

LARRUSSA, Giovanni Tognela et al. A influência do sistema endocanabinoide na fisiopatologia da esclerose múltipla. **J. Health Sci. Inst**, V.33. N.3, p. 274-279, 2015. Disponível: https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/2020/12/V33_n3_2015_p274a279.pdf. Acesso em: 21 jul. 2023.

LEAL-GALICIA, Perla et al. Breve historia sobre la marihuana en Occidente. **Rev Neurol**, v. 67, n. 04, p. 133-140doi, 2018. Disponível em: <https://observatoriolc.lat/repositorio/wp-content/uploads/2021/04/Breve-historia-sobre-la-marihuana-en-Occidente-.pdf>. Acesso: 11 jul. 2023.

MANERA, Clementina; BERTINI, Simone. Cannabinoid-based medicines and Multiple Sclerosis. **Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders**, p. 111-129, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-57369-0_8. Disponível em: <https://flowermed.com.br/wp-content/uploads/2023/01/Cannabinoids-and-Neuropsychiatric-Disorders.pdf#page=122>. Acesso em: 22 set. 2023.

MARKOVÀ, J. et al. 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. **The International Journal of Neuroscience**, v. 129, n. 2, p. 119-128, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1481066>. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Buelent-Akmaz/publication/325342840_SativexR_as_Add-on_therapy_Vs_further_optimized_first-line_ANTispastics_SAVANT_in_resistant_multiple_sclerosis_spasticity_a_double-blind_placebo-controlled_randomised_clinical_trial/links/5b2361cc458515270fcf73f4/SativexR-as-Add-on-therapy-Vs-further-optimized-first-line-ANTispastics-SAVANT-in-resistant-multiple-sclerosis-spasticity-a-double-blind-placebo-controlled-randomised-clinical-trial.pdf. Acesso: 25 set 2023.

NIELSEN, Suzanne et al. The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 18, p. 8, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0814-x>. Disponível em: <https://flowermed.com.br/wp-content/uploads/2023/01/The-Use-of-Cannabis-and-Cannabinoids-in-Treating-Symptoms-1.pdf>. Acesso em: 30 set 2023.

NOUH, Roua A.; KAMAL, Ahmed; ABDELNASER, Anwar. Canabinóides e esclerose múltipla: uma análise crítica dos potenciais terapêuticos e questões de segurança. **Farmacêutica**, v. 15, n. 4, pág. 1151, 2023. Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041151>. Disponível: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/4/1151>. Acesso em: 07 out 2023.

PATTI, Francesco et al. Eficácia e segurança do spray oromucoso canabinóide para espasticidade da esclerose múltipla. **Revista de Neurologia, Neurocirurgia e Psiquiatria**, v. 9, pág. 944-951, 2016. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2015-312591>. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/87/9/944.full>. Acesso: 25 set 2023.

RABELO, Andressa Q.; GOMES, Washington P.; KOHN, Luciana K. Uso terapêutico de canabinóides na esclerose múltipla. **Ensaios USF**, v. 3, n. 1, p. 12-26, 2019. Disponível em: <https://ensaios.usf.edu.br/ensaios/article/view/134/80>. Acesso em: 13 jul. 2023.

RODRIGUEZ MESA, Xandy Melissa et al. Therapeutic prospects of cannabinoids in the immunomodulation of prevalent autoimmune diseases. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 6, n. 3, p. 196-210, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8266560/>. Acesso em: 14 jul. 2023.

SCHABAS, AJ et al. Uso de produtos à base de cannabis em uma coorte de esclerose múltipla. **Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical**, v. 3, pág. 2055217319869360, 2019. Doi: doi.org/10.1177/2055217319869360. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055217319869360>. Acesso em: 24 set 2023.

TORRES-MORENO, Mari Carmen et al. Assessment of efficacy and tolerability of medicinal cannabinoids in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **JAMA network open**, v. 1, n. 6, p. e183485-e183485, 2018. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3485. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2706499>. Acesso em: 22 set. 2023.