



## O USO DE CANNABINÓIDES COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO DOS SINTOMAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Fernando Ribeiro Leite Júnior<sup>1</sup>; Gustavo Miná Pinto<sup>2</sup>; Matheus Andrade de Abrantes<sup>3</sup>; Túlio Henrique Ferreira de Oliveira<sup>4</sup>; Ezymar Gomes Cayana<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, fernandoribeirojr@hotmail.com.br

<sup>2</sup>Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, gustavo.mina01@gmail.com

<sup>3</sup>Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, matheusabrantess1953@gmail.com

<sup>4</sup>Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, tulio.henrique\_@hotmail.com

<sup>5</sup>Professor Doutor do curso de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, egcayana@gmail.com

**Resumo:** Este trabalho caracteriza-se como uma revisão de literatura, que tem por objetivo analisar os efeitos positivos e negativos do uso de compostos derivados da *Canabis Sativa* no tratamento dos sintomas da esclerose múltipla. Foram selecionados 15 estudos, publicados nas plataformas MEDLINE e SciELO nos últimos 5 anos, que relacionavam com veemência o objetivo escolhido. A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, de caráter autoimune que leva à degeneração dos axônios da bainha de mielina. Devido a isso, tem como principal característica a promoção de espasticidade e dor neuropática nos pacientes que atinge, como resultado da inflamação que gera no Sistema Nervoso. Existem no mercado diversos tratamentos disponíveis para o alívio desses sintomas. Contudo, devido ao longo tempo de tratamento e às características neurológicas que levam à sintomatologia mencionada, geralmente por desenvolvimento de resistência pelo paciente ou outros motivos de diminuição da eficácia, esses medicamentos não chegam ao efeito almejado. Com isso, novas alternativas de tratamento estão sendo buscadas, tendo como objetivo a melhora na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Estudos mostram que o uso de derivados da *Canabis Sativa*, tais como o Canabidiol (CBD) e o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) podem ser aliados no tratamento da EM, tendo em vista seus efeitos sobre o Sistema nervoso dos pacientes avaliados: decréscimo da liberação de citocinas inflamatórias, diminuição da apoptose celular, da espasticidade muscular e da dor neuropática. Esses compostos são analisados de forma separada e também de forma conjunta, na fórmula do composto Nabiximols. Este fármaco é vendido em alguns países com o nome comercial de Sativex® e seus efeitos são testados tanto em humanos quanto em animais, apontando uma suposta eficiência no uso dos compostos analisados em ambos os testes. Contudo, alguns efeitos colaterais foram observados e devem ser mais bem estudados para que, de fato, seja comprovada a eficácia no uso do CBD e do delta-9-tetrahydrocannabinol no tratamento da sintomatologia da Esclerose múltipla.

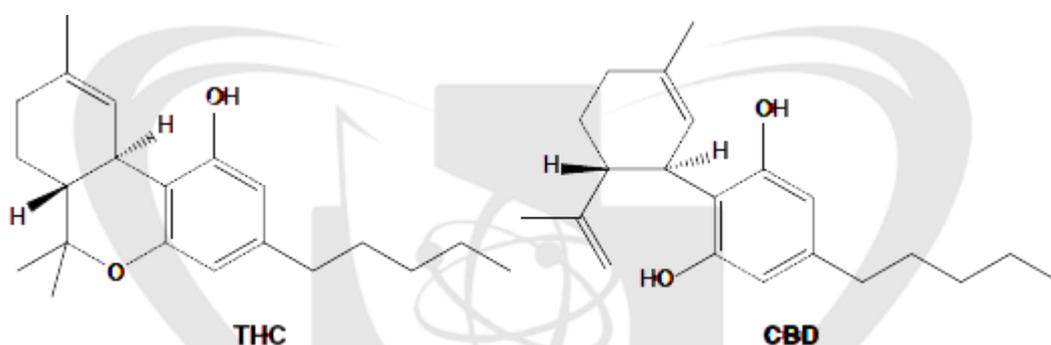
**Palavras-chave:** cannabidiol, multiple sclerosis, spasticity.

### INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma das mais comuns desordens neurológicas e em muitos países lidera como a principal causa de invalidez neurológica não traumática em jovens adultos (BROWNE *et al.*, 2014). É uma doença autoimune caracterizada por causar danos na bainha de mielina nos axônios do Sistema Nervoso Central e com isso gerar espasticidade muscular e dor neuropática. É comum que os sintomas da EM levem anos para se tornarem debilitantes e nessa linha temporal grande parte dos pacientes acabam por

desenvolver resistência aos medicamentos convencionais. Tendo em vista esse problema em escala global, novas formas de tratamento para a EM vêm sendo estudadas através de derivados da *Cannabis Sativa*, dentre eles os mais importantes são o Canabidiol (CBD) e o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). Grande importância deve ser dada ao fármaco Nabiximols (Sativex®), um composto utilizado em forma de spray oromucosal - formado pela junção dos dois componentes citados em proporção de 1:1 - que vem sendo alvo constante de pesquisas, já tendo sido aprovado para uso regular em países como Itália, Canadá e Inglaterra como uma alternativa eficaz para tratar a sintomatologia ocasionada pela EM.

Figura 1- Moléculas do Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e do cannabidiol (CBD).



Fonte: TANACESCO, R.; CONSTANTINESCU, C. S.; (2013).

Além disso, estudos recentes feitos em camundongos e seres humanos demonstram uma resposta positiva ao uso controlado de medicamentos que contêm estes compostos ativos. (FELIÚ A. *et al.*, 2015; MECHA M. *et al.*, 2013). Diminuição da espasticidade, dor neuropática e da apoptose celular causadas pela doença são apenas alguns dos benefícios observados. Os testes em camundongos foram feitos a partir da contaminação destes por modelos de viroses controladas chamados de TMEV-IDD (*Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease*) e EAE (Encefalomielite Autoimune Experimental). Estes são processos patológicos comedidos que propositalmente provocam a desmielinização axonal - assim como ocorre na EM - para que os efeitos dos medicamentos possam ser observados. Logo que os animais passam a apresentar os principais sintomas da EM - espasticidade e espasmos musculares - fármacos contendo os compostos ativos CBD e  $\Delta^9$ -THC - principalmente o Sativex® - são administrados por períodos de tempo controlados. Geralmente ao final do período de 10 dias os animais são mortos propositalmente com uma overdose de anestésicos para que seja feita a análise imunohistoquímica do tecido nervoso dos

mesmos (FELIÚ A. *et al.*, 2015).

Nos seres humanos, diversos estudos apontam para uma notável eficácia do uso de Canabinóides em doenças neurológicas, seja a esclerose múltipla, epilepsia, parkinson ou em sintomas secundários como espasticidade e dor neuropática. Estudos feitos em vários países objetivam avaliar diversos aspectos tais como a contenção da apoptose neuronal, a eficácia na diminuição da espasticidade e da dor, melhorias na marcha, e efeitos negativos e positivos a curto e longo prazo do uso do canabinóides.

Este trabalho tem como objetivo, analisar os efeitos positivos e negativos do uso de compostos derivados da *Canabis Sativa* no tratamento dos sintomas da esclerose múltipla.

Figura 2 – Medicamento *Sativex*®.



Fonte: [mymultiplesclerosis.co.uk/blog/sativex-cannabis-based-prescription-medicine/](http://mymultiplesclerosis.co.uk/blog/sativex-cannabis-based-prescription-medicine/)

## METODOLOGIA

Utilizamos apenas descritores em inglês tendo em vista a escassez de trabalhos publicados em português sobre o tema abordado. Os descritores utilizados foram “*cannabidiol*”, “*multiple sclerosis*” e “*spasticity*”, todos devidamente buscados e inferidos no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Após pesquisa na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), 57 trabalhos com texto completo acessível foram encontrados. Após a análise de examinadores independentes, selecionamos 15 artigos, disponíveis nas plataformas MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line) e SciELO (Scientific Eletronic Library Online) que se adequavam fielmente aos objetivos desta revisão. Como critérios de inclusão, foram escolhidos estudos que relacionavam estritamente o uso de compostos derivados da *Cannabis Sativa* como formas de tratamento da esclerose múltipla,



publicados nos últimos 5 anos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

De acordo com os estudos analisados, é notável a capacidade dos canabinóides cessarem o processo de apoptose celular na bainha de mielina nos neurônios – que resulta em lesão da fibra nervosa e causa os diversos efeitos negativos já mencionados. Segundo testes feitos em camundongos contaminados com Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE), após a adição controlada do Sativex® e posterior análise histoquímica, foram notados resultados positivos. Ratos tratados com CBD/  $\Delta^9$ -THC apresentaram uma significativa melhora em comparação àqueles não tratados, até o momento do sacrifício dos mesmos. Através de exame neurológico feito com agulha, foi notada uma menor perda de sensibilidade nas patas de ratos tratados com CBD/ $\Delta^9$ -THC em comparação com aqueles não tratados. Além disso, também foi evidenciada a capacidade do Sativex® controlar a apoptose celular através do bloqueio da cascata metabólica de agentes envolvidos neste processo (GIACOPPO, S. *et al.*, 2015).

Um estudo feito na Espanha, também em camundongos, visando explicar os efeitos dos canabinóides em um modelo induzido de esclerose múltipla, chamado TMEV-IDD (Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease) – doença desmielinizante induzida pelo vírus da encefalomielite murina de Theiler -, mostrou que houve uma significativa melhora da função motora dos animais após o uso do Nabiximols. Foi utilizado o medicamento Sativex®, como forma de tratamento e por análise imunohistoquímica, foi comprovado que, após a administração controlada do fármaco, houve uma ativa diminuição da atividade microglial e da expressão de citocinas inflamatórias na medula espinhal dos animais infectados. As células da micróglia são os componentes do sistema nervoso que têm a função de resposta inflamatória e fagocitose de agentes patógenos. A micróglia libera anticorpos e citocinas que desencadearão o processo imunitário em resposta à infecção pelo antígeno. Ademais, também foi notável a restauração da bainha de mielina e a diminuição na atividade dos astrócitos, tanto na medula espinhal, quanto em fibras do sistema nervoso periférico. Os astrócitos são percussores da inflamação causada pela micróglia na fase aguda da doença, pois produzem condroitim sulfatado, proteoglicanos e glicoproteínas em excesso, que irão se acumular no sistema nervoso central e periférico,



facilitando a atividade microglial (FELIÚ A. et al., 2015). Outro estudo, feito pelo mesmo grupo de pesquisadores, buscou avaliar a função e o comportamento dos receptores A2a de adenosina, em relação ao uso do CBD no controle da inflamação causada pelo TMEV-IDD. Através do uso do antagonista de adenosina, ZM241385, foram obtidos resultados sugestivos de que os receptores A2a estão, pelo menos, parcialmente envolvidos nos efeitos positivos do CBD, tendo em vista a resposta do antagonista ZM241385: atenuação dos efeitos do CBD, inibição da expressão da molécula de adesão de células vasculares-1 (MACV-1) e da infiltração de leucócitos nos locais contaminados pelo vírus. Tendo em vista esses resultados, fica comprovado que os receptores A2a de adenosina participam ativamente de alguns efeitos antiinflamatórios do CBD, assim como seu antagonista, inibe parcialmente alguns dos efeitos protetores do CBD, durante os estágios iniciais da inflamação (MECHA M. *et al.*, 2013).

Mais de 4% dos pacientes de EM no final dos anos 1990, estavam utilizando maconha para alívio da espasticidade, da dor e de outros sintomas. Em uma amostra de 112 pacientes com EM, mais de 90% reportaram melhora da dor noturna, dor muscular e espasticidade após fumar *mariajuana* (maconha) (TANACESCO, R.; CONSTANTINESCU, C. S., 2013). Os efeitos proporcionados pelos canabinóides em relação à espasticidade muscular causada pela esclerose múltipla são de grande importância e bem relatados pela comunidade científica especializada, através de ensaios clínicos randomizados e estudos de Coorte. Utilizando uma escala numérica de pontuação para espasticidade (ENPe) e uma escala numérica de pontuação para dor (ENPd), foi notado que pacientes submetidos ao uso do Nabiximols por mais de um mês, obtiveram resultados satisfatórios com redução da espasticidade entre 41% a 72%. Também foi notada uma melhora em 90% dos pacientes que utilizaram o fármaco durante o período de 14 semanas. Devido ao efeito da diminuição da espasticidade, foi notada também uma redução nos índices de dor neuropática – houve uma queda entre 0.9 e 1.3 pontos na escala utilizada. Contudo, novos estudos ainda são necessários para que seja, de fato, constatada a relação entre a diminuição conjunta da espasticidade e da dor (FERRE, L. *et al.*, 2016).

Coortes observacionais mostram que o uso de CBD e  $\Delta^9$ -THC na forma de spray oral, proporcionou efeito benéfico e foi bem aceito pela maioria dos pacientes de esclerose múltipla com espasticidade. Tanto quando usado como terapia complementar quanto como monoterapia. Além disso, comparado a outros estudos, foi necessária uma menor taxa de pulverização oral desses compostos, para que fosse obtida uma melhor resposta dos pacientes



(KOEHLER, J. *et al.*, 2014).

A dor neuropática é uma sintomatologia comumente observada em pacientes acometidos pela esclerose múltipla. Este tipo de dor tem origem direta no sistema nervoso central e geralmente não pode ser tratada com drogas convencionais, pois estas não têm o efeito desejado ou os pacientes criam resistência ao longo do tempo. O uso de opióides não é recomendado, tendo em vista seu alto poder viciante. Tendo em vista esse dilema, o nabiximols está sendo utilizado como alternativa para o tratamento da dor neuropática por ser no geral, aparentemente bem tolerado. Apesar de não haver uma conclusão definitiva quanto à sua eficácia, ele pode ser uma adição bem vinda ao arsenal farmacoterapêutico relacionando-se ao processo de controle da dor causada pela EM, não aliviada por outras drogas (TANACESCO, R.; CONSTANTINESCU, C. S., 2013). Segundo diversos estudos, o uso prolongado de Canabinóides no formato do medicamento Sativex® não provocou dependência, além de não haver registros de mudanças na eficácia e tolerância deste num período de 2 anos (SERPELL, M. G. *et al.*, 2013).

Apesar de todos esses efeitos benéficos, o composto Sativex® e os derivados isolados Canabidiol e o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, apesar de serem tidos como substâncias não tão nocivas *a priori*, podem causar efeitos colaterais severos. Numa coorte 144 pacientes, 116 (80,5%) relataram o aparecimento de efeitos colaterais. Estes surgiram com uma dosagem próxima de 7 pulverizações com spray. Os mais comuns foram confusão, letargia, tonturas e fadiga, experimentados, respectivamente, por 34,7, 24,3 e 20,3% dos indivíduos (FERRE, L. *et al.*, 2016). Além disso, existe relato de caso de uma paciente tratada com Sativex®, que ao decorrer do tratamento apresentou evolução com distúrbios comportamentais e psicoses: alucinações, intenções suicidas, depressão, entre outras manifestações que podem ter sido causadas pelo fármaco. É sabido que o canabidiol pode causar efeitos colaterais que são geralmente toleráveis e diminuem com a progressão do tratamento ou adequação da dose. Os efeitos colaterais do Sativex® também podem estar associados ao sistema GABAérgico, pois os canabinóides também agem nos receptores GABA B. É sugestível que os transtornos dessa paciente podem ter se dado por desregulação do sistema endocanabinóide tendo em vista que o aumento do trabalho do receptor CB1 (canabinóide tipo 1) se relaciona estritamente com o suicídio (RUSSO, M. *et al.*, 2015). Contudo, os efeitos do receptor CB1 e do sistema endocanabinóide, como um todo, ainda devem ser melhor estudados para sua efetiva compreensão.



## CONCLUSÃO

Devido ao exposto, fica evidente a capacidade dos canabinóides proporcionarem alívio às diversas mazelas trazidas pela esclerose múltipla. Se comparado aos medicamentos convencionais, foram mais eficazes, produzindo uma atenuação da espasticidade muscular, da dor neuropática além de contenção da apoptose celular e da inflamação neuronal causada por esta doença. Estes são, de fato, benefícios que trazem novas esperanças aos indivíduos acometidos pela EM, que não têm fármacos eficiente para recorrer. Contudo, tendo em vista as análises feitas, o uso destes componentes ainda não é totalmente seguro e estudos longitudinais são necessários para que sua eficácia e tolerabilidade sejam consagradas dentro do meio científico.

## REFERÊNCIAS

SERPELL, M. G. *et al.*, **Sativex® long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis**, *Journal of Neurology*, ed. 260, p. 285-295, 2013.

TANACESCO, R.; CONSTANTINESCU, C. S., **Pharmacokinetic evaluation of nabiximols for the treatment of multiple sclerosis pain**, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, ed. 27, p. 1219-1228, 2013.

MECHA M. *et al.*, **Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors**. *Neurobiology of Disease*, ed. 59, p. 141-150, 2013.

SOPHIE, A; CHRIS, M., **Should patient groups be more transparent about their funding?** *BMJ*, ed. 349, 2014.

FLACHENECKER, P. *et al.*, **Long-Term Effectiveness and Safety of Nabiximols (Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal**



**Spray) in Clinical Practice.** *European Neurology*, ed. 102, p. 72-95, 2014.

FLACHENECKER, P.; HENZE T.; ZETTL U. K., **Nabiximols (THC/CBD Oromucosal Spray, Sativex®) in Clinical Practice - Results of a Multicenter, Non-Interventional Study in Patients with Multiple Sclerosis Spasticity.** *European Neurology*, ed. 71, p. 271-279, 2014.

KOEHLER, J. *et al.*, **Clinical experience with THC:CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis-related spasticity.** *International Journal of Neuroscience*, ed. 124, p. 652-656, 2014.

BROWNE, P. *et al.*, **Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity.** *Neurology*. ed.83, p.1022-1024, 2014.

FELIÚ A. *et al.*, **A Sativex®-like combination of phytocannabinoids as a disease-modifying therapy in a viral model of multiple sclerosis.** *British Journal of Pharmacology*, ed. 172, p.3579-3595, 2015.

TROJANO M.; VILA C., **Effectiveness and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis Spasticity in Italy: First Data from a Large Observational Study.** *Eur Neurol*, ed.74, p.178-185, 2015.

RUSSO, M. *et al.*, **Sativex®-induced neurobehavioral effects: causal or concausal? A practical advice!** *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015.

BRUCKI, Sonia M. D. *et al.*, **Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology.** *Arq. Neuro-Psiquiatria*, ed.73, n.4, p.371-374, 2015.

COGHE, G. *et al.*, **Walking improvements with nabiximols in patients with multiple sclerosis,** *Journal of Neurology*, ed. 262, p. 2472–2477, 2015.

GIACOPPO, S. *et al.*, **Purified Cannabidiol, the main non-psychoactive component of Cannabis sativa, alone, counteracts neuronal apoptosis in experimental multiple**



**II CONBRACIS**  
II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde

**sclerosis.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences, ed. 19, p. 4906-4919, 2015.

**FERRE, L. et al., Efficacy and safety of nabiximols (Sativex®) on multiple sclerosis spasticity in a real-life Italian monocentric study.** Neurological Sciences, ed.37, p.235-242, 2016.

