

Análise da eficácia do uso combinado de tetrahydrocannabinol e canabidiol na espasticidade em pacientes com esclerose múltipla: uma revisão integrativa

Saymon Machado Souza¹; Samuel Pikhardt Martins¹; Isabella Cunha Aguiar Gomes¹; João Vitor Rodrigues Mendes¹; Marcio Marques Oliveira²; Angélica Lima Brandão Simões²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A espasticidade é uma das sintomatologias mais comuns da Esclerose Múltipla (EM), afetando o tônus muscular e se manifesta por um aumento da resistência do músculo afetado. Diversas classes de medicamentos são usadas para o tratamento dos espasmos presentes na doença, dentre as quais se destacam relaxantes musculares, benzodiazepínicos e algumas classes de anti-hipertensivos com a finalidade de atenuar os sintomas. A presente mini-revisão integrativa tem como objetivo avaliar a ação de medicamentos derivados de tetrahydrocannabinol (THC) combinados com canabidiol (CBD) para o tratamento de espasticidade em pessoas com EM. Para essa análise, foram incluídos 5 estudos na base de dados do PubMed, excluindo artigos de revisão, tendo obtido fatores de melhora do quadro de espasticidade em pacientes com EM em diferentes aspectos fisiológicos. Sendo assim, o resultado dessa análise, com base na coleta dos artigos, destaca que o uso de tetrahydrocannabinol associado com canabidiol pode ser mais uma alternativa eficaz para o tratamento da espasticidade em pacientes com EM em relação aos tratamentos farmacológicos convencionais existentes.

Palavras-chave:
Canabidiol.
Tetra-
Hydrocannabinol.
Esclerose
Múltipla.
Espasticidade.
Farmacologia

INTRODUÇÃO

A doença autoimune Esclerose Múltipla (EM) é a principal causa de incapacidade neurológica não traumática que surge em adultos jovens. A EM pode ser descrita por meio de duas caracterizações patológicas: a inflamação com desmielinização e proliferação astrogliar (gliose) com neurodegeneração¹. A EM é uma das doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) constantemente pesquisadas e foco de diferentes abordagens farmacêuticas para melhores tratamentos².

Diversas pesquisas experimentais estão sendo demonstrados os efeitos farmacológicos comprovados de plantas medicinais, até então marginalizadas de pesquisas centrais, como compostos derivados de *Cannabis Sativa* (*C. Sativa*). Entre essas substâncias têm-

se as estruturas químicas Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD), que são substâncias extraídas de fitocanabinoides da planta *C. Sativa*, das quais possuem princípios ativos de extensa potencialidade terapêutica³. No Brasil, fatores como a aprovação do uso norte-americano e o êxito indicados em estudos influenciaram a autorização do uso medicinal e industrialização de medicamentos à base de CBD e THC pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2016⁴. Esta autorização é essencial para possibilitar futuras pesquisas a compreender, de forma efetiva, a farmacologia das diversas atuações que substâncias derivadas da *C. Sativa* contribuem no processo de tratamento de doenças⁵.

Com base nesse cenário, o estudo tem o objetivo de analisar a influência terapêutica do uso combinado de tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) para o tratamento de espasticidade em pessoas com esclerose múltipla.

METODOLOGIA

A presente mini revisão integrativa de literatura, a qual se propôs a responder a pergunta norteadora: “Há uma contribuição terapêutica no uso combinado de tetrahydrocannabinol e canabidiol em tratamento de espasticidade em pessoas com esclerose múltipla?”. Para o levantamento e coleta dos artigos, realizou-se uma busca bibliográfica na base de dados PubMed, utilizando os descritores: “multiple sclerosis”, “spasticity”, “tetrahydrocannabinol”, “cannabidiol”, combinados entre si pelos booleanos “AND” e “OR” na configuração "multiple sclerosis" AND "spasticity" AND ("tetrahydrocannabinol" OR "cannabidiol"). Para a seleção dos estudos determinou-se como critério de inclusão artigos originais, de livre acesso, no idioma inglês, publicados nos últimos 5 anos, entre 2019 a 2024. Assim, foram encontrados 80 artigos de acordo com os descritores desejados, sendo excluídos 75 artigos de revisão e outros estudos que não contemplaram de forma específica o objetivo da revisão, também foram excluídos estudos que abordaram a terapêutica sem o uso combinado de tetrahydrocannabinol e canabidiol. Portanto, foram incluídos 5 artigos que se enquadram no escopo da pesquisa.

RESULTADOS

Os resultados apresentados pelos artigos demonstraram associações clínicas relevantes do uso de canabidiol, principalmente na forma conjugada com tetrahydrocannabinol, para melhora do quadro de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla. O enfoque farmacológico dos estudos analisados foi o spray oral nabiximols, conhecido pelo nome comercial Sativex® que exhibe, em sua composição, os canabinoides delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD). Estas avaliações estão descritas no quadro 1 com as suas respectivas especificações para cada artigo.

Quadro 1: Artigos incluídos na mini-revisão integrativa separado por autor/ano, desenho de estudo, objetivos, resultados e conclusões.

AUTOR/ANO	DESENHO DE ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Nicholas <i>et al.</i> (2023)	Randomized Controlled Trial	To provide a comprehensive assessment of the treatment effects of nabiximols oromucosal spray on multiple sclerosis spasticity in two clinical trials	Mean change from baseline in average daily Spasticity NRS scores was significantly larger for nabiximols than placebo at all postbaseline timepoints, ranging from -0.36 to -0.89 in GWSP0604 and -0.52 to -1.96 in SAVANT. Percent reduction in geometric mean change from baseline in average daily spasm count for nabiximols ranged from 19-35% versus placebo. A treatment difference favoring nabiximols was observed in overall MAS scores during the randomized part of each study. Treatment effect was larger for combinations of lower limb muscle groups (ranging between -0.16 and -0.37).	Nabiximols leads to improvement in spasticity that was sustained over the 12-week treatment period as measured by average daily Spasticity NRS scores, daily spasm counts, and MAS scores for combinations of muscle groups, especially the combination of the 6 key muscle groups in the lower limbs in NRS responders to nabiximols treatment.
De Blasiis <i>et al.</i> (2021)	Randomized Controlled Trial	The aim of our study is to quantitatively evaluate the immediate effects of Nabiximols on walking and balance and their maintenance after 4 weeks in pwMS and spasticity.	32 pwMS (22 SG, 10 CG) were recruited. Significant improvements were found between T0 and T1 in SG compared to CG in a few clinical and kinematic parameters. Larger significant differences were found for NRSs and BBS responders' groups versus CG. Eventually, no significant differences were found comparing the results between T1 and T2, suggesting the persistence of the improvements emerged at T1.	32 pwMS (22 SG, 10 CG) were recruited. Significant improvements were found between T0 and T1 in SG compared to CG in a few clinical and kinematic parameters. Larger significant differences were found for NRSs and BBS responders' groups versus CG. Eventually, no significant differences were found comparing the results between T1 and T2, suggesting the persistence of the improvements emerged at T1.
Gajofatto <i>et al.</i> (2023)	Exploratory data analysis	To conduct an exploratory analysis of brain networks connectivity changes on resting state (RS) functional MRI (fMRI) of MS patients treated with nabiximols.	Twelve MS patients (7 males) were eligible for the study. Seven patients (58.3%) resulted Sativex® responders at T1. On fMRI analysis, Sativex® exposure was associated with global brain connectivity increase (particularly in responders), decreased connectivity of motor areas, and bidirectional connectivity changes of the left cerebellum with a number of cortical areas.	Nabiximols administration is associated with brain connectivity increase of MS patients with spasticity. Modulation of sensorimotor cortical areas and cerebellum connectivity could play a role in nabiximols effect.
D'hooghe <i>et al.</i> (2021)	Retrospective Study	This retrospective study evaluates patient-	Mean 0-10 spasticity Numerical Rating Scale (NRS) scores improved from 8.1 at baseline to 5.2 (week 4), 4.6 (week 8) and	More than 60% of the patients with MS who started add-on treatment with

		<p>reported outcomes in patients with multiple sclerosis (MS) spasticity who were treated with a cannabinoid oromucosal spray (Sativex®, USAN name: nabiximols) after not sufficiently responding to previous anti-spasticity medications.</p>	<p>4.1 (week 12). Mean EuroQoL Visual Analogue Scale (EQ VAS) scores increased from 39 at baseline to 52 (week 4), 57 (week 8) and 59 (week 12). Mean NRS and EQ VAS scores remained in the same 12 weeks' range in patients with longer-term data. The average dose of cannabinoid oromucosal spray was 6 sprays/day. Most of the 93 out of 276 patients, with initial prescription (33.7%), who discontinued treatment by week 12 did so within the first 8 weeks, mainly due to lack of effectiveness. By week 12, 171 (74%) of the 230 effectiveness evaluable patients reported a clinically meaningful response, corresponding to $\geq 30\%$ NRS improvement. The tolerability of cannabinoid oromucosal spray was consistent with its known safety profile.</p>	<p>cannabinoid oromucosal spray reported a clinically relevant symptomatic effect and continued treatment after 12 weeks.</p>
<p><u>Grimaldi et al.</u> (2019)</p>	<p>Observational Study</p>	<p>To examine the impact of physiotherapy (PT) programs on effectiveness and persistence of nabiximols treatment in people with MS-related spasticity.</p>	<p>A total of 297 MS patients were selected, 290 completed the 3 months follow-up period. Mean NRS scores were 7.6 ± 1.1 at T0, 5.8 ± 1.4 at T1 and 5.5 ± 1.5 at T2. At T1, 77% of patients reached $\geq 20\%$ improvement (initial response, IR); 22% reached $\geq 30\%$ improvement (clinically relevant response, CRR). At T1, patients undergoing PT had a higher probability to reach CRR (Odds Ratio = 2.6 95% CI 1.3-5.6, $p = 0.01$). Nabiximols was discontinued in 30/290 (10.3%) patients at T1 (early discontinuers) and in 71/290 (24.5%) patients at T2 (late discontinuers). The probability of being late discontinuers was reduced in patients undergoing PT (Hazard Ratio = 0.41; 95% CI 0.23-0.69, $p = 0.001$).</p>	<p>Our real-life study confirms nabiximols' effectiveness in MS-related spasticity and suggests that the association of a PT program may improve overall response and persistence to nabiximols treatment.</p>

Nesse sentido, o estudo de Nicholas *et al.* foi observada uma diferença de tratamento favorecendo os nabiximols nas pontuações globais dos escores da escala de Ashworth modificada (MAS) durante a parte aleatória de cada estudo. Avaliaram que o uso de nabiximols garantem uma melhora da espasticidade sustentada durante um período de tratamento de 12 semanas. Além disso, o efeito do tratamento descrito foi maior para combinações de grupos musculares dos membros inferiores (variando entre -0,16 e -0,37)⁶.

Sob aspectos mecânicos Blasiis *et al.* destacou a avaliação quantitativa dos efeitos dos Nabiximols a curto prazo, sendo consideradas as melhorias no equilíbrio e na caminhada, os quais são muito afetados pela espasticidade da esclerose múltipla. Assim, observou-se diferenças significativas em pacientes que começaram a primeira inalação de Sativex®, em pacientes após 45 minutos e após 4 semanas, no qual foi demonstrado uma melhora significativa principalmente entre os dois primeiros grupos citados, demonstrando os efeitos positivos do medicamento que persiste após 4 semanas⁷.

Nas abordagens de D'hooghe *et al.* os autores destacaram os resultados de pacientes com espasticidade de esclerose múltipla tratados com o spray oromucoso canabinoide. Esses pacientes não obtiveram resultados eficientes com fármacos de outros princípios ativos. O estudo demonstrou que o tratamento de pacientes com essa patologia utilizando esse spray no período de 4 a 12 semanas apresentou resultados positivos em diversas regiões da Bélgica. Adicionalmente, é importante destacar a dosagem média diária utilizada pelos pacientes e a melhora na resposta clínica da maioria dos pacientes no tratamento na décima segunda semana⁸.

Além disso, também se evidencia, pelas avaliações de Gajofatto *et al.* os aspectos neurofisiológicos do medicamento ao englobar 12 pacientes portadores de EM tratados com Sativex®, sendo 7 pacientes (58,3%) que resultaram em resposta ao medicamento após 4-8 semanas do início do tratamento. Na análise de ressonância magnética funcional, a exposição ao Sativex® foi associada ao aumento global da conectividade cerebral, à diminuição da conectividade das áreas motoras e às alterações da conectividade bidirecional do cerebelo esquerdo com diversas áreas corticais⁹.

Portanto, o artigo de Grimaldi *et al.* explicitou, por meio de um estudo observacional multicêntrico em um período de 12 semanas, a eficácia dos nabiximols para melhora das espasticidade no que tange à EM. Outro fator relevante desenvolvido na pesquisa de Grimaldi foi a relação positiva dos programas de fisioterapia para maximizar o tratamento de com nabiximols¹⁰.

DISCUSSÃO

Os artigos referem que o uso de nabiximols no tratamento da espasticidade em pessoas com EM se mostrou positivo, de forma a amenizar contrações espásticas do tônus muscular, auxiliando em fatores cognitivos e motores dos pacientes que consumiram essas classes de medicamentos. Nesse sentido, os artigos corroboraram para correlações positivas entre o uso de THC e CBD combinados e a

amenização de múltiplos aspectos fisiopatológicos em indivíduos com EM, principalmente associados à espasticidade.

A revisão sistemática sobre a utilização de canabinoides em pacientes com EM em uma diretriz conduzida por Koppel¹¹ avalia essa terapia. Esta revisão aborda diversas questões, tais como a eficácia e segurança dos canabinoides no tratamento da espasticidade, dor central, disfunção urinária e tremores presentes na doença. Na pesquisa, o autor classificou 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.

O estudo avaliou os efeitos de vários medicamentos derivados de canabinoides em diferentes manifestações sintomáticas na EM. Na espasticidade o nabiximols mostrou eficácia em diminuir essas contrações involuntárias em alguns estudos de Classe I e II. Também teve influências positivas com o uso de extratos orais de cannabis e THC, geralmente comercializado como Sativex, em determinados estudos de Classe I. No entanto, a eficácia no que tange a *C. Sativa* fumada ainda é incerta.

A pesquisa multicêntrica dos canabinoides na esclerose múltipla (CAMS)¹², foi um dos maiores estudos que abordou canabinoides versus placebo para análise da espasticidade. Nesta análise, diferente dos estudos mencionados anteriormente, indicaram não haver diferença estatisticamente significativa em relação à melhora da espasticidade entre os dois grupos estudados (RR 1,47 [IC 95% 0,99–1,28], 209 pacientes)]. O estudo também relatou os seguintes resultados com diferenças não estatisticamente significativas: frequência de espasmos (RR 1,29 [IC 95% 0,92–1,80], 231 pacientes); atividades diárias (energia) (RR 1,02 [IC 95% 0,69–1,51], 249 pacientes); e dor (RR 2,14 [IC 95% 1,31 a 3,49], 178 pacientes).

Contudo, a falta de avaliações bem conduzidas com randomização e análises duplo cego em diferentes localidades em relação à métodos terapêuticos a partir de THC e CBD em pacientes com EM dificulta a generalização de determinados resultados clínicos pontuais. Adicionado a isso, há também a ausência de consenso entre alguns setores de saúde e farmacêuticos sobre a eficácia e os efeitos adversos no que se refere a essa classe de medicamentos. Esses fatores influenciaram, assim como em outros estudos, os resultados observados nessa mini revisão.

Nesse contexto, observa-se diferentes obstáculos para produção científica que incluem a cannabis medicinal, como fatores éticos, econômicos e políticos. Aspectos estes que precisam ser superados e reavaliados para possibilidade do avanço científico e da produção de evidências nesta área. Portanto, convidamos a comunidade acadêmica a desenvolver e divulgar estudos efetivos nesse setor

farmacológico para subsidiar e produzir evidências para ampliação do uso medicinal destes fármacos providos de potencialidades extremamente relevantes para tratamento de diversas patologias.

CONCLUSÃO

A revisão avaliou cinco estudos que demonstraram a eficácia nos mecanismos de ação de Canabidiol combinado a Tetrahydrocannabinol para redução de espasticidade na EM e variação conforme o tempo de utilização. Diferentes fatores sintomáticos também tiveram influência como fatores neurocognitivos, mecânicos e associados a grupos musculares do membro inferior. Mas desafios como alguns efeitos adversos, resultados divergentes entre estudos e a ausência de estudos multicêntricos significativos indicam a necessidade de mais pesquisa nessa área.

REFERÊNCIAS

¹DOBSON, Ruth; GIOVANNONI, Gavin. Multiple sclerosis—a review. **European journal of neurology**, v. 26, n. 1, p. 27-40, 2019. DOI:<https://doi.org/10.1111/ene.13819>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13819>. Acesso em: 08 mai. 2024

²Passos, C. S., Arbo, M. D., Rates, S. M., & Poser, G. L. V. (2009). Terpenóides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 19, 140-149. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000100024>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/LyGb5WhfnX9nNM87nGJ535H/>. Acesso em: 08 mai. 2024

³Stella, N. (2023). THC and CBD: Similarities and differences between siblings. **Neuron**, 111(3), 302-327. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.022> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627322011199>. Acesso em: 08 mai. 2024

⁴Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2016). Canabidiol e THC: norma permitirá registro de produto. Brasília: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, Brasília. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3093275&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=canabidiol-e-thc-norma-permitira-registro-de-produto&inheritRedirect=true#:~:text=A%20Diretoria%20Colegiada%20da%20Anvisa,%2FMS%20n%C2%BA%20344%2F98. Acesso em: 08 mai. 2024

⁵Fasinu, PS, Phillips S., ElSohly MA., & Walker LA. (2016). Current status and prospects for cannabidiol preparations as new therapeutic agents. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, 36(7), 781-796. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.1780>. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.1780>. Acesso em: 08 mai. 2024

⁶Nicholas, J., Lublin, F., Klineova, S., Berwaerts, J., Chinnapongse, R., Checketts, D., ... & Steinerman, J. R. (2023). Efficacy of nabiximols oromucosal spray on spasticity in people with multiple sclerosis: treatment effects on Spasticity Numeric Rating Scale, muscle spasm count, and spastic muscle tone in two randomized clinical trials. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, 75, 104745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104745>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034823002493>. Acesso em: 08 mai. 2024

- ⁷De Blasiis, P., Siani, M. F., Fullin, A., Sansone, M., Melone, M. A. B., Sampaolo, S., ... & Lus, G. (2021). Short and long term effects of Nabiximols on balance and walking assessed by 3D-gait analysis in people with Multiple Sclerosis and spasticity. **Multiple sclerosis and related disorders**, 51, 102805. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102805>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034821000717>. Acesso em: 08 mai. 2024
- ⁸Gajofatto, A., Cardobi, N., Gobbin, F., Calabrese, M., Turatti, M., & Benedetti, M. D. (2023). Resting-state functional connectivity in multiple sclerosis patients receiving nabiximols for spasticity. **BMC neurology**, 23(1), 128. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03171-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12883-023-03171-0>. Acesso em: 08 mai. 2024
- ⁹D'hooghe, M., Willekens, B., Delvaux, V., D'haeseleer, M., Guillaume, D., Laureys, G., ... & Popescu, V. (2021). Sativex®(nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the Belgian experience. **BMC neurology**, 21(1), 227. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02246-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12883-021-02246-0>. Acesso em: 08 mai. 2024
- ¹⁰Grimaldi, A. E., De Giglio, L., Haggiag, S., Bianco, A., Cortese, A., Crisafulli, S. G., ... & Castelli, L. (2019). The influence of physiotherapy intervention on patients with multiple sclerosis-related spasticity treated with nabiximols (THC: CBD oromucosal spray). *PLoS One*, 14(7), e0219670. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219670>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0219670>. Acesso em: 08 mai. 2024
- ¹¹Koppel, Barbara 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** 82.17 (2014): 1556-1563. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219670>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0219670>. Acesso em: 08 mai. 2024
- ¹²Zajicek, John, et al. "Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial." **The lancet** 362.9395 (2003): 1517-1526. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14738-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14738-1). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603147381?via%3Dihub>. Acesso em: 08 mai. 2024