

**TERMO DE RESPONSABILIDADE PARA ENTREGA DE
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

A Banca examinadora abaixo assinada declara de acordo com as normas do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN) que:

- A) Conhece o conteúdo do presente artigo, e afirma ser correspondente ao Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau no Curso de Fisioterapia;
- B) O conteúdo e a forma do Trabalho de Conclusão de Curso atendem as normas para elaboração de trabalhos científicos do UNIPTAN;
- C) Verificou que esta versão do trabalho se trata do Trabalho de Conclusão de Curso **aprovado** e já com as devidas correções sugeridas, responsabilizando-se, portanto, pelo conteúdo deste arquivo enviado.

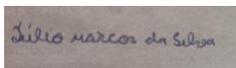
Atenção: Declaro estar ciente e autorizo a divulgação do meu trabalho no Repositório Institucional.

Nome completo do co-autor: Raquel Auxiliadora Borges, Dayse Rodrigues de Souza Andrade, Samyra Giarola Cecílio

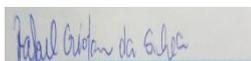
Nome do aluno: Rafael Cristian da Silva, Tulio Marcos da Silva

Título do TCC: “A utilização do Canabidiol na Espasticidade: Revisão da Literatura”

Curso: Fisioterapia



Assinatura do aluno



Assinatura do professor da disciplina

Local e data:

São João del-Rei, 06 de Dezembro de 2023.

A UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL NA ESPASTICIDADE:

REVISÃO DA LITERATURA

Rafael Cristian da Silva*
Tulio Marcos da Silva†
Raquel Auxiliadora Borges§
Dayse Rodrigues de Souza Andrade‡
Samyra Giarola Cecílio‡

RESUMO

A espasticidade é um distúrbio do movimento no qual há danos nas áreas motoras do Sistema Nervoso Central, manifestada pelo aumento do tônus muscular. O tratamento é multidisciplinar e envolve a atuação de médicos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e enfermeiros. Em relação ao tratamento farmacológico, os derivados canabinóides já estão sendo utilizados na terapêutica de diversas patologias como a espasticidade, especialmente decorrente da esclerose múltipla, com efeitos tanto na redução dos efeitos adversos quimioterápicos, mas também no alívio dos sintomas. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo avaliar os benefícios e riscos do uso do canabidiol em pacientes com espasticidade, bem como identificar como este fármaco pode auxiliar nos tratamentos fisioterapêuticos e na qualidade de vida dos pacientes. Tratou-se de revisão narrativa da literatura, do tipo descritiva e de abordagem qualitativa. Observou-se que os estudos clínicos randomizados referentes ao uso de CBD e outros canabinóides têm apresentado aumento nos últimos anos. Porém, os estudos ainda são inconclusivos no que se refere ao tratamento com CBD na espasticidade. Há estudos que apontam ausência de efeitos estatisticamente significativos, enquanto outros encontraram redução dos sintomas com o uso de CBD. Ainda, a associação de CBD com THC (nabiximol) tem se mostrado mais promissora do que o CBD isolado, para essa condição. A associação do tratamento farmacológico com a Fisioterapia mostrou-se também favorável na redução de sintomas e não abandono no tratamento farmacológico em crianças. A continuidade das pesquisas e a realização de mais estudos são necessárias para avaliar o efeito dessas substâncias na espasticidade.

Palavras-chave: Canabidiol. Espasticidade. Tratamento fisioterapêutico.

1 INTRODUÇÃO

A espasticidade é um distúrbio do movimento no qual há danos nas áreas motoras do Sistema Nervoso Central (SNC), manifestada pelo aumento do tônus muscular, que se torna mais aparente durante o movimento de alongamentos mais rápidos. Existem três mecanismos que desempenham um papel fundamental na espasticidade: (I) alterações nas entradas aferentes, onde há a chegada dos neurônios motores espinais; (II) alterações nos arcos reflexos que afetam a excitabilidade dos neurônios motores e; (III) alterações nas características internas dos neurônios motores(1).

*Discente do Curso de Fisioterapia do UNIPTAN. Email: rafaelcristianfisio@gmail.com

†Discente do Curso de Fisioterapia do UNIPTAN. Email: tuliom.silva@gmail.com

§Professora do Curso de Fisioterapia do UNIPTAN. Email: raquel.borges@educacao.mg.gov.br

‡Professora do Curso de Fisioterapia do UNIPTAN. Email: dayse.andrade@uniptan.edu.br

‡Professora do Curso de Fisioterapia do UNIPTAN. Email: samyra.cecilio@uniptan.edu.br

A condição pode afetar um único grupo muscular ou região funcional, de modo que, se grupos musculares adjacentes forem afetados em um ou dois membros, é classificada como espasticidade segmentar. Porém, se mais de dois membros são acometidos, é classificada como espasticidade generalizada, além de definida como um distúrbio no controle muscular, que ocorre, mais comumente, após acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, lesão da medula espinhal e/ou lesões cerebrais traumáticas. A espasticidade generalizada afeta mais de 10% da população e caracteriza-se pelo aumento da velocidade dependente, do tônus muscular, com exacerbação dos reflexos profundos, decorrentes de hiperexcitabilidade do reflexo do estiramento(1).

As principais causas da espasticidade são esclerose múltipla, paralisia cerebral e acidente vascular cerebral. Danos cerebrais ou danos traumáticos que afetam o SNC são menos comuns, porém podem levar ao quadro de espasticidade mais grave. Ela também pode surgir como consequência de patologias inflamatórias, infecciosas e tumorais. As áreas mais afetadas são os músculos flexores dos membros superiores, como dedos, punhos e cotovelos e extensores dos membros inferiores, como joelho e tornozelo(1).

Cannabis sativa, popularmente conhecida como maconha, é um tóxico utilizado com fins medicinais desde os séculos passados, na Índia, como tranquilizante no tratamento da ansiedade, histeria, e em sintomas de depressão(2). Na China, a planta já foi empregada para melhora de patologias de diferentes etiologias como malária, epilepsia e problemas de expectoração(3). Em se tratando de uma planta complexa por possuir aproximadamente 20 compostos ativos como flavonoides, aminoácidos, carboidratos, ácidos graxos e canabinoides, os quais estão diretamente relacionados a efeitos terapêuticos e entorpecentes(4).

O canabidiol (CBD), por sua vez, é um componente dentre os 80 canabinoides presentes na planta *Cannabis sativa*, que não produz os efeitos psicoativos típicos da planta(5). Seu uso foi aprovado, em 2022, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (6).

Porém, ao se discutir o uso dos canabinoides para determinado fim medicinal, muitos são os obstáculos encontrados, uma vez que grupos apoiadores da legalização da maconha se unem à campanha em defesa do uso medicinal da planta. Ademais, a sociedade, especialmente a população leiga, apresenta certo preconceito em relação à *Cannabis* por esta ser uma droga, que apresenta efeitos nocivos aos seus usuários, além de ser porta de entrada para drogas mais “pesadas”. Assim, a falta de conhecimento resulta em uma concepção errônea, de modo que a associação à droga se dá apenas como algo maléfico e ilegal, o que pode gerar insegurança do paciente e familiares na adesão ao tratamento(7).

Os derivados canabinoides já estão sendo utilizados na terapêutica de diversas patologias como o câncer, glaucoma e na espasticidade especialmente decorrente da esclerose múltipla, com efeitos tanto na redução dos efeitos adversos quimioterápicos, mas também no alívio dos sintomas. Seus efeitos incluem redução de efeitos adversos do tratamento quimioterápico como enjoos e vômitos, mas também na analgesia e redução da pressão intraocular(8).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar os benefícios e riscos do uso do canabidiol em pacientes com espasticidade, bem como identificar como este fármaco pode auxiliar nos tratamentos fisioterapêuticos e na qualidade de vida dos pacientes.

2 SISTEMA CANABINOIDE

A espasticidade pode ser definida como o aumento, velocidade dependente, do tônus muscular, com exacerbação dos reflexos profundos, decorrente de hiperexcitabilidade do reflexo do estiramento. A espasticidade associa-se, dentro da síndrome do neurônio motor superior, com a presença de fraqueza muscular, hiperreflexia profunda e presença de reflexos cutâneo-musculares patológicos, como o sinal de Babinski(9).

A fisiopatologia envolve o aumento do tônus secundário à perda das influências inibitórias descendentes (via retículo-espinhal), decorrente de lesões no trato córtico-espinhal, o que resulta em aumento da excitabilidade dos neurônios gama e alfa(9). A condição afeta a mobilidade e causa complicações graves como dor, limitação articular, contraturas e úlceras por pressão, que ocasiona uma perda significativa da funcionalidade e da qualidade de vida do indivíduo(10).

O tratamento é multidisciplinar e envolve a atuação de médicos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e enfermeiros. O tratamento fisioterapêutico da espasticidade visa reduzir o tônus muscular excessivo, dar ao paciente uma sensação de posição adequada e facilitar o movimento, além de evitar limitações articulares. Movimentos ativos também podem ser assistidos por estimulação elétrica funcional. Talas em série ainda são normalmente usadas para melhorar a extensibilidade da musculatura espástica(10).

Em relação ao tratamento farmacológico, os medicamentos mais utilizados são o baclofeno, diazepam, dantroleno, clorpromazina e morfina, além da utilização de injeções de toxina botulínica. Estes fármacos, por meio de diferentes mecanismos de ação, reduzem a excitabilidade dos reflexos espinais(9).

O canabidiol é um dos canabinoides encontrados na *Cannabis sativa*, eles são uma classe variada de compostos químicos que agem diretamente nos receptores canabinoides CB1

e CB2, dessa forma alterando a liberação de neurotransmissores. Os endocanabinoides são produzidos de forma natural pelo organismo, eles são ativados pela interação com os receptores. Estas interações estão relacionadas a alterações como memória, sono, apetite e humor(11).

Os canabinoides também podem ser produzidos de forma artificial ou através das plantas que são os fitocanabinoides como o CBD. Os principais canabinoides advindos da *Cannabis Sativa* são CBD e o Tetrahydrocannabinol (THC). O THC por ter uma maior afinidade com os receptores CB, apresenta atividade psicoativa quando ligado aos receptores CB causando euforia e alucinações. Em contrapartida, o CBD por apresenta uma baixa afinidade com os receptores CB gera pouco ou nenhum desses efeitos. Além disso, vem mostrando efeitos terapêuticos como anticonvulsivante. Entretanto o uso dessa substância trouxe efeitos adversos como diarreia, vômitos e sonolência(11).

O sistema endocanabinoide no organismo é composto por ao menos duas substâncias a aradoniletanolamida (AEA) e o 2-aradonil-glicerol (2-AG), sua atividade é exercida após se ligarem com os receptores canabinoide tipo 1 (CB1) ou o receptor canabinoide tipo 2 (CB2). Os receptores CB1 estão localizados em diversas regiões cerebrais como cerebelo, córtex e hipocampo sendo predominantemente em regiões pré-sinápticas no sistema nervoso central (SNC), além de estarem relacionados pela maior parte dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Os receptores CB2 estão localizados nas células do sistema imunológico em determinadas regiões como micróglia e em terminações pós-sinápticas Esses receptores podem estar associados à regulação da liberação certas citocinas advindas de células imunitárias e de migração, reduzindo a inflamação e alguns tipos de dor(3). Estudos apontam CB2 também são encontrados nas células neurais envolvidas com a modulação da dor(11).

O cálcio promove reações nas células que encadeiam a contração muscular, os receptores CB1 e CB2 quando são ligados a proteína G inibitória, uma vez ativa, realiza o bloqueio das enzimas adenilatociclase, gerando a redução dos níveis de AMP cíclico e a inibição de canais de cálcio impedindo a contração muscular. Quando ativo os receptores CB1 bloqueiam a liberação de outros neurotransmissores inibitórios ou excitatórios como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato. Os ligantes dos receptores CB1 e CB2 são chamados endocanabinoides que são produzidos naturalmente pelo corpo e tem importante função na modulação da neurotransmissão, principalmente com neurotransmissores retrógrados em grande parte dos processos fisiológicos como a dor, cognição função metabólica, sistema endócrino, entre outros(11).

Os principais estimulantes intrínsecos dos receptores endocanabinoides são os derivados do ácido araquidônico, compostos por uma natureza lipídica similar aos canabinoides

encontrados na *Cannabis sativa*. Nas terminações pré-sinápticas, os endocanabinoides não são sintetizados ou armazenados em vesículas, ao contrário dos neurotransmissores clássicos. Em resposta ao influxo de cálcio induzido por glutamato ou GABA, a produção de endocanabinoides ocorre nos corpos e dendritos dos neurônios, promovendo a ativação de fosfolipases que convertem os fosfolipídios. Após a atividade sináptica excitatória, os endocanabinoides são liberados instantaneamente, ativando consecutivamente os receptores endocanabinoides pré-sinápticos. Isso resulta na inibição da adenilato ciclase e na abertura dos canais de potássio, promovendo a redução da transmissão dos sinais e o fechamento dos canais de cálcio, levando, conseqüentemente, à diminuição da liberação de neurotransmissores. (11).

Quando os canabinoides agem nas regiões pré-sinápticas, podem também reduzir a liberação de glutamato por meio da ativação dos receptores CB1, dessa forma reduzindo seus efeitos. Alguns estudos demonstram alteração dos endocanabinoides e seus receptores em modelos animais com esclerose múltipla (EM). Além disso o uso dos antagonistas endocanabinoides demonstrou piora na espasticidade, também mostrando relação benéfica dessas substâncias(12).

Os endocanabinoides agem como mensageiros sinápticos retrógrados quando intervêm nas informações pré e pós-sinápticas, agindo como neurotransmissores atípicos, a ação é concluída quando os endocanabinoides são captados nos terminais pré-sinápticos. Quando ativados estes receptores, há alteração de vários neurotransmissores como acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato, noradrenalina, entre outros, em condições normais(13).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de uma revisão narrativa da literatura, do tipo descritivo e de abordagem qualitativa. Foram selecionados estudos de revisão e ensaios clínicos que abordavam o efeito, riscos e benefícios do uso do CDB sobre a espasticidade, em indivíduos com doenças neurológicas.

A pesquisa foi realizada a partir das bases de dados Medline, Lilacs e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) sendo que este último resgata informações constantes da Medline e Lilacs, além de diversas outras bases de dados. Os descritores utilizados foram “canabidiol” e “espasticidade”, fazendo-se uso do operador booleano AND.

Foram incluídos estudos do tipo clínico randomizado, revisão de literatura e relato de caso das línguas portuguesa e inglesa dos últimos 5 anos. A leitura completa dos estudos foi realizada para compilação e análise dos dados.

4 RESULTADOS

Relatos de casos médicos sugerem que os canabinoides extraídos da *Cannabiss* ativa têm efeitos terapêuticos; entretanto, este é limitado devido ao efeito psicotrópico de seu principal componente, o Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC). As novas descobertas científicas relacionadas com o sistema endocanabinoide, incluindo novos receptores, ligantes e mediadores, permitiram o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para o tratamento de diversas doenças patológicas minimizando os efeitos psicotrópicos indesejáveis de alguns constituintes desta planta. Hoje, medicamentos aprovados como o nabiximol (uma mistura de THCe canabidiol não psicoativo (CBD) e o próprio CBD, são empregados no alívio da dor e da espasticidade na esclerose múltipla(14).

Em relação à espasticidade, tema deste trabalho de conclusão de curso, estudos mostram alterações complexas em receptores canabinoides CB1 e CB2, bem como na sua expressão, em pacientes com esclerose múltipla e em modelos experimentais(15,16). Também com estudos em camundongos, agonistas CB1 melhoraram o tremor e a espasticidade, enquanto os antagonistas canabinoides pioraram os sintomas(17,18).

Segundo revisõesistemática e meta-análise realizada por Rovare e colaboradores(19), que incluiu 16 ensaios randomizados, com 2.597 pacientes elegíveis, houve uma diminuição não estatisticamente significativa na espasticidadee frequência dos espasmos. Dessa forma, os autores concluíram que há evidências de certeza moderada sobre o impacto dos canabinoides na espasticidade devido à esclerose múltipla ou paraplegia. No entanto, foi observado aumento de eventos adversos como tontura, sonolência e náusea nesses pacientes.

Na revisão de Nielsen e colaboradores(20), foram identificados 32 estudos que examinaram a eficácia dos canabinoides no tratamento da espasticidade, com foco na compreensão da relevância das evidências existentes para as populações pediátricas. Os resultados foram resumidos por condição, com estudos em adultos e pediátricos considerados separadamente. Segundo os autores, há evidências de ensaios clínicos randomizados e controlados de que os canabinoides são mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas de espasticidade em adultos com esclerose múltipla. A maioria dos efeitos positivos baseou-se em medidas avaliadas pelos pacientes e não pelas medidas avaliadas pelos médicos e foram modestas em magnitude, mas devem ser consideradas no contexto do estreito índice terapêutico dos canabinoides para espasticidade e efeitos adversos. Houve comparativamente poucos, e nenhum grande estudo, sobre espasticidade em outras condições além da esclerose múltipla.

Para a população pediátrica, os estudos pediátricos sobre espasticidade fornecem evidências de baixa qualidade e são inadequados para informar a prática clínica(20).

Suplementos contendo canabidiol (CBD) são utilizados em outros países por crianças com paralisia cerebral (PC), mas a prevalência e eficácia de seu uso não foram estudadas. Dessa forma, Seltzer e colaboradores(21) objetivaram descrever os padrões do uso do CBD e a eficácia percebida na população pediátrica com PC, avaliando qualquer associação entre o uso do CBD e a qualidade de vida relacionada à saúde. Os pacientes com PC foram inscritos prospectivamente, e aos cuidadores foi oferecido o Questionário de Prioridades do Cuidador e Índice de Saúde Infantil de Vida com Deficiência (CPCHILD) e uma pesquisa que avaliava o uso de CBD. Dos 119 participantes, 20 (16,8%) endossaram o uso do CBD (CBD+) e 99 (83,2%) negaram (CBD-). A espasticidade foi o motivo mais citado para o uso do CBD (29%), seguida de dor e ansiedade (ambas com 22,6%). O CBD foi considerado mais eficaz para melhorar a saúde emocional, a espasticidade e a dor. Cinquenta por cento dos pacientes do grupo CBD+ foram submetidos a cirurgia nos 2 anos anteriores e a maioria endossou um benefício geral no cenário pós-operatório. Os efeitos colaterais mais comuns observados foram fadiga e aumento do apetite (ambos 12%). A maioria dos participantes não endossou efeitos colaterais (60%). O CBD pode servir como um complemento útil para algumas crianças com PC, especialmente aquelas com pior gravidade da doença. Os cuidadores consideram que o CBD oferece alguns benefícios, particularmente nos domínios da saúde emocional, espasticidade e dor. Não foram encontradas evidências de eventos adversos graves na amostra analisada.

No entanto, segundo a revisão sistemática de Bilbao e Spanagel(22), na qual 152 estudos randomizados clínicos (12.123 participantes) foram analisados de acordo com o tipo de canabinoide, os efeitos terapêuticos significativos dos canabinoides médicos mostraram uma grande variabilidade no grau de evidência, que depende do tipo de canabinoide. Para outras condições, O CBD apresentou um efeito terapêutico significativo para epilepsia e Parkinson. Para outras condições clínicas, como a espasticidade, houve um grau de evidência baixo, muito baixo ou mesmo nenhum. Para a espasticidade, o nabiximol, outro composto derivado da *Cannabissativa*, que apresentou evidência moderada no tratamento da condição. No Brasil, o fármaco está disponível como Mevatyl[®], do laboratório farmacêutico Ipsen(22).

Em animais, o CBD apresentou-se eficaz na redução da quantidade de infiltrados de células T na medula espinhal, sugerindo que este tem propriedades anti-inflamatórias. Assim, o CBD demonstrou atrasar o início dos sintomas em modelos animais de esclerose múltipla e retardar a progressão da doença. É importante ressaltar que as combinações de CBD e Δ^9 -THC

(nabiximol) parecem mais eficazes no tratamento de modelos animais de esclerose múltipla. Enquanto o CBD reduz a quantidade de infiltrados celulares na medula espinhal, o $\Delta 9$ -THC reduz os índices de espasticidade. Em estudos com humanos, os resultados são menos encorajadores e entram em conflito com os resultados em animais. Os medicamentos que fornecem uma combinação de $\Delta 9$ -THC e CBD numa proporção de 1:1 parecem ser apenas moderadamente eficazes na redução dos índices de espasticidade, mas parecem ser quase tão eficazes como os atuais tratamentos de primeira linha e causam efeitos secundários menos graves do que outros tratamentos, como baclofeno (um agonista do receptor GABA-B) e tizanidina (um agonista do receptor $\alpha 2$ adrenérgico)(23).

A cannabis e os canabinoides são populares entre os pacientes com esclerose múltipla para tratar a espasticidade e a dor. Os canabinoides são dotados de propriedades imunomoduladoras notáveis e, em particular, o canabinoide não psicotrópico CBD é cada vez mais reconhecido como anti-inflamatório e imunossupressor, no entanto com excelente tolerabilidade mesmo em doses elevadas. Na revisão sistemática realizada por Furguele *et al.*(24), foram avaliadas as evidências disponíveis sobre os efeitos imunológicos e modificadores da doença do CBD na encefalomielite autoimune experimental (EAE) e na esclerose múltipla. As evidências em modelos de EAE em roedores apoiam fortemente a eficácia do CBD, enquanto as evidências clínicas ainda são limitadas e geralmente negativas, devido à escassez de estudos e possivelmente ao uso de regimes de dosagem subótimos. Segundo os autores, uma melhor caracterização dos alvos que o CBD atua na esclerose múltipla deve ser obtida em estudos *ex vivo*/*in vitro* em células imunitárias humanas, e doses mais elevadas devem ser testadas em ensaios clínicos bem concebidos com parâmetros de eficácia clinicamente relevantes.

O estudo de Vecchio e colaboradores(25) também investigou a ação dos canabinoides na espasticidade e na dor na esclerose múltipla secundária progressiva, por meio de índices neurofisiológicos. Foram avaliados 15 pacientes com EM progressiva (11 do sexo feminino) por meio de escalas clínicas de espasticidade e dor, além de variáveis neurofisiológicas. Os testes ocorreram antes (T0) e durante (T1) um tratamento padrão com spray oral contendo delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD). As medidas neurofisiológicas em T0 foram comparadas com as de 14 controles saudáveis de idade e sexo semelhantes. Em seguida, comparamos os resultados dos pacientes nos dois momentos (T1 vs T0). No T0, as variáveis neurofisiológicas não diferiram significativamente entre pacientes e controles. Em T1, os escores de espasticidade e dor melhoraram, conforme detectado pela Escala de Ashworth

Modificada, escala de classificação numérica para espasticidade (NRS) e escala visual analógica para dor (EVA).

Ainda, em estudo observacional multicêntrico realizado na Itália, que teve como objetivo examinar o impacto do tratamento fisioterapêutico na eficácia e continuidade do tratamento com nabiximol em pacientes com espasticidade relacionada à esclerose múltipla (leve a grave), por 12 semanas, houve resposta clinicamente relevante dos pacientes, confirmando a eficácia do tratamento fisioterapêutico e sugerindo a associação de ambos para melhor da resposta geral e persistência ao tratamento. A espasticidade foi avaliada pela escala numérica NRS, de classificação de 0 a 10. Os dados clínicos foram coletados no início do estudo (T0), 4 semanas (T1) e 12 semanas (T2) meses após a inscrição. Foram selecionados 297 pacientes com EM, 290 completaram o período de acompanhamento de 3 meses. Em T1, 77% dos pacientes alcançaram melhora $\geq 20\%$ (resposta inicial); 22% atingiram uma melhoria $\geq 30\%$ (resposta clinicamente relevante). Os nabiximols foram descontinuados em 30/290 (10,3%) pacientes em T1 (descontinuadores precoces) e em 71/290 (24,5%) pacientes em T2 (descontinuados tardios). A probabilidade de descontinuação tardia foi reduzida em pacientes submetidos à fisioterapia(26).

5 DISCUSSÃO

A *Cannabis sativa* vem sendo empregada para fins medicinais no tratamento de enfermidades desde séculos atrás(2). Atualmente, a aplicabilidade de compostos derivados da planta, como o CBD, vem sendo pesquisada em diversas patologias, mas ainda é alvo de preconceitos por ser uma droga ilícita em nosso País. Porém, o CBD não possui atividade psicoativa como o THC.

Ainda assim, uso do CBD em doenças neurológicas não é algo consensual dentro da comunidade científica. Apesar disso, o uso de alguns fármacos que contém em sua fórmula o CBD e mesmo o THC em concentrações de até 0,2%, já foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mediante Resolução Nº de 14 de abril de 2021. Além disso, é dever do médico informar ao paciente a respeito da composição desses fármacos e da opção de tratamento(6).

Segundo os estudos elencados nessa revisão narrativa, o CBD vem demonstrando efeitos mais promissores na espasticidade justamente quando associado ao THC, composto conhecido como nabiximol(22,25). No entanto, também foram encontrados estudos clínicos randomizados nos quais o CBD foi mais eficaz que o placebo na redução dos sintomas de espasticidade em adultos com esclerose múltipla(20,21).

Em relação aos efeitos adversos, também há controvérsias segundo os estudos encontrados. Rovare e colaboradores(19), apesar de não terem encontrado diminuição significativa nos sintomas da espasticidade devido à esclerose múltipla ou paraplegia durante tratamento com CBD, os autores ainda observaram aumento de eventos adversos como tontura, sonolência e náusea nesses pacientes(19). Já o estudo de Seltzer *et al.*(21) não encontrou evidências de eventos adversos graves na amostra analisada de portadores de paralisia cerebral em tratamento com CBD.

No que se refere à associação entre CBD e Fisioterapia no tratamento da espasticidade, o estudo de Grimaldi e colaboradores(26) mostrou que houve resposta clinicamente relevante dos pacientes, confirmando a eficácia do tratamento fisioterapêutico e sugerindo a associação de ambos para melhor da resposta geral e persistência ao tratamento, uma vez que essa associação reduziu a descontinuidade do tratamento farmacológico. No entanto, não foram encontrados mais estudos que abordassem tal tema.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve como objetivo avaliar os benefícios e riscos do uso do Canabidiol em pacientes com espasticidade, bem como identificar como este fármaco pode auxiliar nos tratamentos fisioterapêuticos e na qualidade de vida dos pacientes.

Observou-se que os estudos clínicos randomizados referentes ao uso de CBD e outros canabinoides têm apresentado aumento nos últimos anos. Porém, os estudos ainda são inconclusivos no que se refere ao tratamento com CBD na espasticidade. Há estudos que apontam ausência de efeitos estatisticamente significativos, enquanto outros encontraram redução dos sintomas com o uso de CBD. Ainda, a associação de CBD com THC (nabiximol) tem se mostrado mais promissora do que o CBD isolado, para essa condição.

A associação do tratamento farmacológico com a Fisioterapia mostrou-se também favorável na redução de sintomas e não abandono no tratamento farmacológico em crianças. A continuidade das pesquisas e a realização de mais estudos são necessárias para avaliar o efeito dessas substâncias na espasticidade.

REFERÊNCIAS

- (1) Conitec. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de recomendações: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Espasticidade. 2022 [acesso em 15 nov 2023]. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220214_RR_PCDT_Espasticidade_CP_02.pdf.
- (2) Corrêa E. Necessidade do uso de Canabidiol no tratamento de Epilepsia e a intervenção do poder jurisdicional para seu fornecimento e autorização para autocultivo. 2021. Monografia. Curso de Direito - Universidade do Sul de Santa Catarina, 2021 [acesso em 15 nov 2023]. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/14086/4/Monografia%20-%20Eduarda%20Corr%C3%AAa%20-%20definitivo%202.pdf>.
- (3) Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonso RS. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. Rev Virtual Quím 2017 [acesso em 15 nov 2023]; 9: 786-814. <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>.
- (4) Vanjura MO, Fernandes DR, Pontes LF, Santos JC, Júnior ATT. Drogas e abuso: Maconha e suas consequências. Rev Cient FAEMA 2018 [acesso em 15 nov 2023]; 9: 585-9. Disponível em: https://www.tjmt.jus.br/intranet.arq/cms/grupopaginas/105/988/Texto_Original_Drogas_de_Abuso_Maconha_e_suas_Consequ%C3%AAs.pdf.
- (5) Cavalcanti ESF, Filho SR, Ribeiro MLB. Resolução Conselho Federal de Medicina (CFM) n° 2113/2014. 2014 [acesso em 15 nov 2023]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/canabidiol/motivos.php>.
- (6) Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova novo produto de Cannabis a ser fabricado no Brasil. 2022 [acesso em 15 nov 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-novo-produto-de-cannabis-a-ser-fabricado-no-brasil>.
- (7) França DG, Oliveira CRA. Direito à Saúde: O uso medicinal do canabidiol. 2020 [acesso em 15 nov 2023]. Disponível em: <https://www.unifan.edu.br/unifan/aparecida/wp-content/uploads/sites/2/2020/07/DIREITO-%C3%80-SA%C3%9ADE-o-uso-medicinal-do-canabidiol.pdf>.
- (8) Camargo Filho MFA, Romanini AP, Pyrich BC, Pedri E, Fontoura GC, Zorrer LA, Gianini VDMAGVCM, Müller JC. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. Rev Bras Neurol

- 2019 [acesso em 15 nov 2023]; 55 (2): 17-32. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf>.
- (9) Teive HAG, Zonta M, Kumagai Y. Tratamento da espasticidade: uma atualização. *Arq Neuro-Psiquiatria* 1998 [acesso em 15 nov 2023]; 56 (4): 852–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/FjPwjcKR4gtMvPD3LJnPWfL/?lang=pt#>.
- (10) Sáinz-Pelayo MP, Albu S, Murillo N, Benito-Penalva J. Espasticidad em La patología neurológica: Actualización sobre mecanismos fisiopatológicos, avances em el diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 2020 [acesso em 15 nov 2 /023]; 70 (12): 453-60. Disponível em: <https://medes.com/publication/152230>.
- (11) Lima BV, Neves AC. Ação do canabidiol em doenças neurológicas. *Rev Neuroc* 2022 [acesso em 15 nov 2023]; 30: 1-17. Disponível em: <file:///C:/Users/Balcao10/Downloads/13647+revis%C3%A3o+ok.pdf>.
- (12) Rocha EMC, Ribeiro M. O uso da medicina canábica para tratamento da dor associada à espasticidade. *BrJP* 2023 [acesso em 15 nov 2023]; 6 (Suppl 1): 60-5. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/9syCLsBmLJF3g53GQvKMxXB/?format=pdf&lang=pt>
- (13) Saleem S, Anwar A. Cannabidiol: a hopetotreat non-motor symptoms of Parkinson’s disease patients. *Eur Arc Psychiatr Clin Neurosci* 2019 [acesso em 15 nov 2023]; 270: 135. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-019-01023-y>.
- (14) Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic use in clinical practice. *Int J Mol Sci* 2022 [acesso em 15 nov 2023]; 23 (6): 3344. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35328765/>.
- (15) Cabranes A, Venderova K, Lago E, Fezza F, Sánchez A, Mestre L, Valenti M, Antonio García-Merino, Ramos JA, Di Marzo V, Fernández-Ruiz J. Decreased endocannabinoid levels in the brain and beneficial effects of agents activating cannabinoid and/or vanilloid receptors in a rat model of multiple sclerosis. *Neurobiol Disease* 2005 [acesso em 15 nov 2023]; 20 (2): 207–17. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969996105000756?via%3Dihub>.
- (16) Cabranes A, Pryce G, Baker D, Fernández-Ruiz J. Changes in CB1 receptors in motor-related brain structures of chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis mice. *Brain Researc* 2006 [acesso em 15 nov 2023]; 1107: 199–205. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899306016672?via%3Dihub>.
- (17) Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 2000 [acesso em 15 nov 2023]; 404: 84–7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/35003583>.

- (18) Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A, Khanolkar A, Layward L, Fezza F, Bisogno T, Di Marzo V. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J* 2001 [acesso em 15 nov 2023]; 15: 300–2. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fj.00-0399fje>.
- (19) Rovare VP, Magalhães GPA, Jardini GDA, Beraldo ML, Gameiro MO, Agarwal A, Luvizutto GJ, Paula-Ramos L, Camargo SEA, Oliveira LD, Bazan R, El Dib R. Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement Therap Med* 2017 [acesso em 15 nov 2023]; 34: 170-85. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229917304466?via%3Dihub>.
- (20) Nielsen S, Murnion B, Campbell G, Young H, Hall W. Cannabinoids for the treatment of spasticity. *Develop Med Child Neurol* 2019 [acesso em 15 nov 2023]; 61 (6): 631-8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14165>.
- (21) Seltzer RA, Langner JL, Javier NM, Kaur J, Shafau A-L, Ezeonu T, Bryson X, Hastings K, Tileston K, Vorhies JS. Cannabidiol use patterns and efficacy for children who have Cerebral Palsy. *Orthopedic* 2023 [acesso 15 nov 2023]; 23: 1-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37216564/>.
- (22) Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med* 2022 [acesso em 15 nov 2023]; 20 (1): 259. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35982439/>.
- (23) Jones É, Vlachou S. A critical review of the role of the Cannabinoid compounds Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and Cannabidiol (CBD) and their combination in multiple sclerosis treatment. *Molecules* 2020 [acesso em 15 nov 2023]; 24 (21): 4930. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113776/>.
- (24) Furgiuiele A, Cosentino M, Ferrari M, Marino F. Immunomodulatory potencial of Cannabidiol in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neuroim Pharmacol* 2021 [acesso em 15 nov 2023]; 16 (2): 251-69. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492630/>.
- (25) Vecchio D, Varrasi C, Virgilio E, Spagarino A, Naldi P, Cantello R. Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis. *Acta Neurol Scand* 2020 [acesso em 15 nov 2023]; 142 (4): 333-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32632918/>.
- (26) Grimaldi AE, Giglio L, Haggiag S, Bianco A, Cortese A, Crisafulli SG, Monteleone F, Marfia G, Prosperini L, Galgani S, Mirabella M, Centonze D, Pozzilli C, Castelli L. The influence of physiotherapy intervention on patients with multiple sclerosis-related spasticity treated with nabiximols (THC:CBD oromucosal spray). *PLoS One* 2019 [acesso em 15 nov 2023]; 14 (7): e0219670. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31361750/>.