

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

STEFHANY MARTINS DA SILVA

**USO DA *Cannabis sativa* NA TERAPÊUTICA DA ESCLEROSE
MÚLTIPLA**

Paracatu

2021

STEFHANY MARTINS DA SILVA

USO DA *Cannabis sativa* NA TERAPÊUTICA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de Concentração: Farmacognosia.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Paracatu

2021

STEFHANY MARTINS DA SILVA

USO DA *Cannabis sativa* NA TERAPÊUTICA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de Concentração: Farmacognosia.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Banca Examinadora:

Paracatu – MG, ____ de _____ de _____.

Prof. Douglas Gabriel Pereira
Centro Universitário Atenas

Prof. Diógenes de Oliveira e Souza
Centro Universitário Atenas

Prof. Me. Romério Ribeiro da Silva
Centro Universitário Atenas

Dedico especialmente aos meus pais que sempre estiveram presentes me apoiando, e ao meu irmão, que sempre acreditou em mim e nas minhas capacidades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder força para enfrentar as dificuldades pelo caminho, energia e sabedoria para concluir esse trabalho.

Ao meu professor e orientador Douglas Gabriel Pereira, meus mais sinceros agradecimentos pela dedicação, incentivo, paciência, e os conhecimentos transmitidos.

Aos meus pais Sirlena Martins Gontijo e Manoel Pereira da Silva, por me proporcionarem estar aqui hoje, me incentivar nos estudos e por me fazerem acreditar nos meus sonhos, e ao meu irmão Wagner Martins da Silva, pelo apoio, carinho e companheirismo.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação acadêmica ao longo desta jornada.

A todos meus amigos que me apoiaram e me encorajaram desde o início, acreditando sempre no meu potencial.

E a todos que direta e indiretamente fizeram parte da minha trajetória até aqui, o meu muito obrigada.

“O sucesso é a soma de pequenos
esforços repetidos dia após dia”.

(Robert Collier)

RESUMO

Conhecida desde os tempos a.C, a *Cannabis Sativa* vem sendo cada vez mais pesquisada pelo mundo científico, que esta desvendando pouco a pouco, seu lado terapêutico, e mostrando que seu uso não está isolado apenas como um alucinógeno. Com uma quantidade significativa de compostos com efeitos promissores para tratar doenças a nível de sistema nervoso central, destacamos no presente trabalho o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocanabidiol (THC) que está ligado na terapêutica da esclerose múltipla, uma doença autoimune, crônica, degenerativa que afeta o SNC, ocasionando em perda de coordenação motora, dor, inflamação muscular, fraqueza. No Brasil, foi registrado o primeiro medicamento a base de Cannabis sativa, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o Mevatyl®, que demonstrou por meio de pesquisas um bom resultado em relação a espasticidade, dores, melhora na coordenação motora e boa tolerância. O presente trabalho objetivou realizar pesquisas que envolvem o questionamento, “se a utilização de *Cannabis sativa* é eficaz no tratamento de pacientes acometidos por esclerose múltipla”. O repertório bibliográfico foi efetuado através da análise de artigos, revistas eletrônicas, jornais, teses, dissertações, sites relacionado a saúde, que possibilitaram um entendimento para realização desse estudo.

Palavras-chave: *Cannabis*, *canabinoides*, esclerose múltipla, Mevatyl®, tratamento farmacológico, tetrahydrocanabidiol.

ABSTRACT

Known since B.C., Cannabis Sativa has been increasingly researched by the scientific world, which is gradually unraveling its therapeutic side, and showing that its usage is not exclusive only as a hallucinogen. With a reduced amount of compounds and promising effects to treat diseases in the central nervous system, we highlight in the present work cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabidiol (THC) that is linked in the therapy of multiple sclerosis, an autoimmune, chronic, degenerative disease which affects the CNS, causing loss of motor coordination, pain, muscle inflammation, weakness. In Brazil, the first medication based on Cannabis sativa was registered by the National Health Surveillance Agency, Mevatyl®, which showed through research a good result in relation to spasticity, pain, motor improvement and good tolerance. The present study aimed at conduct research involving the questioning, "whether the use of Cannabis sativa is effective in the treatment of patients affected by multiple sclerosis". The bibliographic repertoire was carried out through the analysis of articles, electronic magazines, newspapers, theses, dissertations, health-related sites, which enabled an understanding to carry out this study.

Keywords: *Cannabis, cannabinoids, multiple sclerosis, Mevatyl®, pharmacological treatment, tetrahydrocannabidiol.*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A.C	Antes de Cristo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CB1	Receptor endocanabinoide tipo 1
CB2	Receptor endocanabinoide tipo 2
CBD	Canabidiol
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CS	Cannabis Sativa
EM	Esclerose Múltipla
EMRR	Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente
GABA	Ácido gama-aminobutírico
SCIELO	Biblioteca eletrônica Científica Online
SNC	Sistema Nervoso Central
THC	Tetrahydrocanabidiol

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – A planta <i>Cannabis sativa</i>	17
FIGURA 2 – Estrutura típica de um canabinóide	18
FIGURA 3 – Mecanismo de ação dos canabinóides	20
FIGURA 4 – Processo de desmielinização	21
FIGURA 5 – Medicamento a base de <i>Cannabis</i>	24

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Estratégia farmacêutica	23
QUADRO 2 – Vantagens do tratamento com canabinóides x tratamento convencional	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 PROBLEMA DE PESQUISA.....	14
1.2 HIPÓTESES	14
1.3 OBJETIVO.....	14
1.3.1 OBJETIVO GERAL	14
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	14
1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO	15
2 <i>Cannabis sativa</i>.....	17
3 CARACTERIZAÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	21
4 BENEFÍCIOS DO USO DA <i>CANNABIS SATIVA</i> EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA X DIFICULDADE DE ACESSIBILIDADE.....	24
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Há mais de 5.000 anos, a planta *Cannabis Sativa*, vem sendo utilizada para fins medicinais e recreacionais, tendo em sua composição mais de quatrocentos constituintes químicos, sendo sessenta desses com ação farmacológica, onde o tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) são os mais discutidos. O uso desses compostos tem efeitos promissores documentados para tratar doenças a nível de sistema nervoso central (SNC), dentre elas a Esclerose Múltipla (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017).

Na EM, o próprio sistema imunológico ataca o sistema nervoso central do indivíduo, havendo uma quebra de comunicação entre os neurônios, impedindo a passagem do impulso elétrico, trazendo incapacidades motoras e sensitivas ao doente (SANTOS, 2019).

Uma das principais decorrências da doença é a dor, que pode ser crônica devido as lesões causadas no SNC e espasticidade. Estudos mostram que a CS atua de forma relevante na diminuição dessas dores, sem que apresente efeitos adversos consideráveis. Os compostos da planta também apresentam propriedades anti-inflamatória e relaxante muscular. Diferente dos opióides, a CS tem um risco menor de efeitos adversos, mesmo que demostre um potencial de dependência física e psíquica, e seu tratamento não é uma primeira opção de escolha, sendo utilizado quando há uma resistência nos tratamentos convencionais (SOUZA *et al.*, 2019).

A utilização da planta para uso medicinal tende a ser polêmica, pois mesmo apresentando propriedades terapêuticas comprovadas, não se descarta seus efeitos psicotrópicos, o que trava sua visão para o lado medicamentoso. Novos estudos vem sendo realizados no decorrer dos anos sobre os compostos da planta, para compreender ainda mais sobre a capacidade terapêutica que eles possuem (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006). Diante dessa situação apresentada o problema de pesquisa será: “A utilização medicinal da *Cannabis sativa* em pacientes com distúrbios neurológicos é eficaz?”.

Para a realização do trabalho será feita uma revisão bibliográfica, abordando um pouco sobre o histórico da CS com finalidade terapêutica, discorrendo sobre a doença, EM, e discutindo os benefícios do tratamento da mesma, com a utilização da planta.

1.1 PROBLEMA DE PESQUISA

A utilização medicinal da *Cannabis sativa* em pacientes com distúrbios neurológicos é eficaz?

1.2 HIPÓTESES

H0: Certamente, a *Cannabis sativa* tem efeitos promissores no tratamento de pacientes com esclerose múltipla.

H1: Provavelmente, o tratamento com *Cannabis sativa* em pacientes com esclerose múltipla se mostra mais eficaz que o tratamento convencional.

H2: Possivelmente, o composto extraído da *Cannabis sativa* pode apresentar efeito colateral, como propriedades psicotrópicas, o que pode acabar limitando o seu uso como medicamento.

1.3 OBJETIVO

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Relatar se a utilização de *Cannabis sativa* é eficaz no tratamento de pacientes acometidos por esclerose múltipla.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) abordar sobre o histórico nacional da *Cannabis sativa* com finalidade terapêutica;
- b) discorrer sobre a doença esclerose múltipla;
- c) discutir sobre os principais benefícios do uso da *Cannabis sativa* em pacientes com esclerose múltipla x dificuldade de acessibilidade.

1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O termo *Cannabis Sativa* é entendido, pela maioria das pessoas, como algo negativo, e deduzindo seu uso exclusivamente como uma droga psicotrópica, com consequências nocivas. Esse trabalho irá discorrer sobre o outro lado da *Cannabis sativa*, lado este, que traz grandes

benefícios a pacientes acometidos com distúrbios neurológicos, em particular com Esclerose Múltipla.

Apresentar sobre o assunto trará aos leitores um conhecimento, e uma visão diferente da que eles possuem, elucidando que a mesma possui outros princípios ativos, que podem e estão sendo usados de forma a melhorar a qualidade de vida de muitas pessoas no mundo, que não conseguiram tal beneficência com os tratamentos comuns e convencionais.

1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO

A formulação do presente estudo é caracterizada como revisão de literatura descritiva juntamente com exploratória. De acordo com Gil (2002), a pesquisa descritiva irá descrever características de determinada população ou fenômeno, que buscam determinar a natureza da relação entre variáveis. A finalidade dessa pesquisa é descrever de forma mais objetiva.

Na Pesquisa exploratória, o objetivo é familiarização com problema, tornando-o mais explícito. O planejamento é bastante flexível possibilitando a consideração de aspectos relativos ao fato estudado (GIL, 2002). Esses tipos de estudos possuem impraticabilidade no sentido de não poder dar uma opinião particular no desenvolvimento do projeto.

Será utilizado uma análise documental sendo estes, artigos, revistas eletrônicas como, SCIELO, UNINGÁ Review, dentre outras. Dissertações, teses, jornais, ensaios, além disso, consulta ao Google Acadêmico como acréscimo na ferramenta de busca, bem como o site do Ministério da Saúde, e sites relacionados a saúde, para um melhor entendimento do potencial terapêutico da *Cannabis Sativa* no tratamento de Esclerose Múltipla.

Foram aceitos trabalhos publicados a partir do ano 2000, em Língua Portuguesa ou estrangeira, sendo esta, traduzida pela revista eletrônica SCIELO, atendendo as palavras chaves, bem como, artigos obtidos de revistas eletrônicas de acesso gratuito. Materiais publicados antes do ano 2000, incompletos ou em formas particulares foram excluídos.

As palavras-chave usadas são: *Cannabis*, *canabinoides*, esclerose múltipla, Mevatyl®, tratamento farmacológico, tetrahydrocannabinol.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

A estrutura do TCC II é composta por 5 capítulos. O capítulo primeiro discorre sobre a introdução ao assunto estudado, sendo este, relacionado a eficiência da utilização da *Cannabis Sativa* no tratamento de pacientes acometidos por esclerose múltipla.

O capítulo segundo traz o conhecimento sobre o contexto histórico do uso da *Cannabis Sativa* em âmbito nacional. Levando em consideração a visão de que desde tempos passados já era empregado o uso medicinal da planta. Apresenta, como o princípio ativo extraído da planta *Cannabis Sativa* irá agir no organismo humano, tendo em vista seu mecanismo de ação e os efeitos que terão no tratamento.

O capítulo terceiro, apresenta a caracterização da esclerose múltipla, as decorrências dessa doença, suas formas clínicas, diagnóstico e alguns tratamentos convencionais.

O capítulo quarto fala sobre os benefícios que este tratamento trás para aos pacientes com esclerose múltipla, bem como a melhoria na qualidade de vida dessas pessoas, mas em contrapartida sobre a dificuldade na acessibilidade.

O capítulo quinto é composto pelas considerações finais do projeto estudado, tendo que a *Cannabis Sativa* não é apenas usada como droga recreativa e que pode ter efeitos positivos no tratamento de doenças como a esclerose múltipla, porém alguns pontos podem acabar dificultando o acesso a ela.

2 *Cannabis sativa*

A *Cannabis Sativa* (**figura 1**), conhecida como “cânhamo da Índia” é um arbusto da família Moraceae, que se desenvolve em várias partes do mundo, principalmente nas regiões com climas tropicais e temperados. A planta já era muito conhecida desde os tempos a.C , por várias culturas antigas. Eles a utilizavam para tratamento de uma grande variedade de doenças, e já se conhecia suas características tranquilizantes e hipnóticas (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

FIGURA 1 - A planta CS.



Fonte: G1, 2017.

Ainda que a CS apresente propriedades psicotrópicas e seja conhecida em muitos países como droga ilícita, ela possui um grande potencial terapêutico. Esse potencial, está ligado ao grande número de canabinóides que foram achados em amostras dessa planta. Esse termo, canabinóides (**figura 2**), é designado ao agrupamento de compostos presentes na CS, sendo 21 átomos de carbono, análogos, prováveis produtos de transformação e ácidos carboxílicos (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

FIGURA 2 - Estrutura típica de um canabinóide.

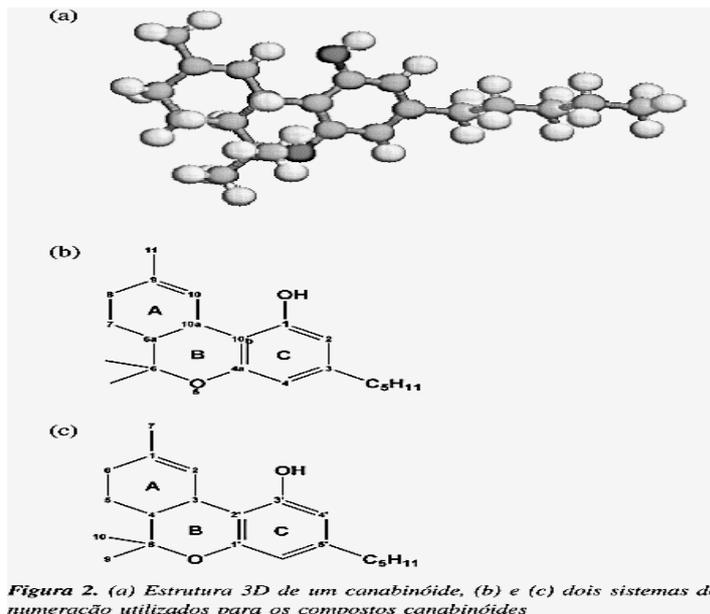


Figura 2. (a) Estrutura 3D de um canabinóide, (b) e (c) dois sistemas de numeração utilizados para os compostos canabinóides

Fonte: HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006.

O principal componente psicoativo da planta é o THC (tetra-hidrocarbinol), um composto que apresenta quimicamente um grupo fenol em sua estrutura, indicando ser da família dos fenóides, sendo ele, responsável por efeitos alucinógenos. Além do THC, a CS apresenta um derivado chamado canabidiol (CBD), com propriedades neuroprotetoras entre outras (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017).

Mesmo com um histórico longo sobre a CS para fins recreativos e medicinais, começou-se a compreender seus mecanismos de ação recentemente. Por anos se imaginava que o THC exercia seus efeitos por uma interação com a membrana celular. Com o tempo foram identificados receptores, canabinóide (CB1), expressado ao nível do sistema nervoso central, em algumas regiões como regiões do encéfalo, hipocampo, córtex pré-frontal que desencadeia os efeitos desejados, e o CB2, presente em órgãos e tecidos periféricos, como baço, tonsila, coração, nervos simpáticos (FONSECA *et al.*, 2013).

Descobriu-se também o endocanabinóide, neurotransmissores endógenos capazes de ativar esses receptores. Quando ativados, eles produzem uma sinalização, responsável pelo seu efeito, seja na memória, sistema cardiovascular, dor, apetite, inflamação, e que vai surgindo como algo muito importante para os estudos, voltado a um cenário terapêutico (FONSECA *et al.*, 2013).

O cérebro consegue receber o princípio ativo da planta que atua no sistema nervoso, por meio de sítios específicos em seus neurônios (GONÇALVES; MATOS; SCHLICHTING; RUIZ 2014).

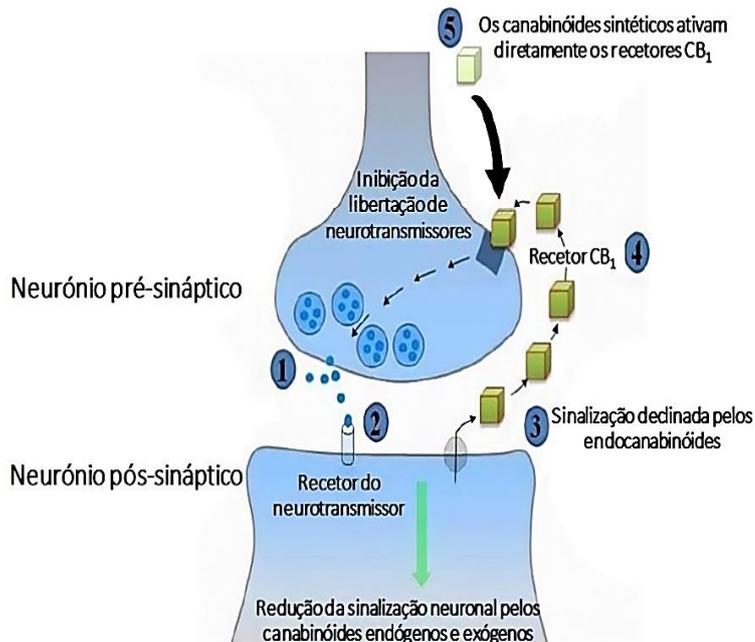
Os canabinoides agem em receptores que estão espalhados em todo organismo, frisando uma maior parte no SNC, independente da origem ou classe química. Vale lembrar que o cérebro produz algumas substâncias que têm ações parecidas aos fitocannabinoides (composto vegetal da CS), THC, porém os canabinoides da planta possuem uma diferença quanto aos do cérebro, em questão farmacológica e estrutural (PAMPLONA, 2014).

Fazendo uma análise celular dos endocannabinoides e fitocannabinoides, verifica-se que ambos atuam receptores tipo 1 (CB1) que está presente em grande número no cérebro, e essa ligação nesses receptores provoca a redução de neurotransmissores e assim diminui a excitação neural (PAMPLONA, 2014).

Quando os canabinoides se ligam ao sistema endocanabinoide, acontece diversos mecanismos intracelulares, de perfil característico ao da proteína G, que junto com seu receptor consegue transmitir alguns sinais de neurotransmissores e hormônios. O mecanismo de ação do canabinoide irá ocorrer mediante a uma interação dos neurônios pré e pós sinápticos, pela liberação de neurotransmissores próprios da fenda pré sináptica (SÁ *et al.*, 2020).

O neurônio pós-sináptico é ativado pelos neurotransmissores do neurônio pré-sináptico, ao ser estimulado ele libera endocannabinóides, esses endocannabinóides atravessam a fenda sináptica e se ligam ao receptor CB1, esse receptor estimula a proteína G, onde acarreta uma inibição na liberação de neurotransmissores, e assim o canabinoide sintético ativa diretamente os receptores CB1, simulando os efeitos endocannabinoides (**figura 3**). Além dos canabinóides atuarem como agonista do receptor CB1, eles atuam também no receptor CB2, e em alguns neurotransmissores como, dopamina, glutamato, serotonina, GABA, onde sua liberação é modulada pelo CB1 (SANTOS *et al.*, 2018).

FIGURA 3 - Mecanismo de ação dos canabinóides



Fonte: SÁ *et al.*, 2020.

Os endocanabinóides não ficam armazenados em vesículas, quando ocorre a ativação pós sináptica eles são rapidamente liberados, e agem apenas quando são acionados (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

A terapêutica com CS, engloba algumas doenças neurológicas, sendo algumas delas: Epilepsia, Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, e no tratamento de dores severas.

Estudos realizados pelo Dr. Devinsky na escola de medicina de Nova York, mostrou que o uso de canabinóides, mais especificamente o *Epidiolex*, contendo 98% de CBD, com dose de 25mg/kg/dia associado a medicamentos que o pacientes já faziam uso, demonstrou que 23 dos pacientes epiléticos, 39% com idade média de 10 anos, tiveram 50% de redução em suas crises. E, de 9 pacientes com crise epilética mais grave, 3 alcançaram um controle total dessas crises. Os dados científicos podem concluir que o CBD será capaz de atuar no tratamento de epilepsias específicas (BRUCKI *et al.*, 2015).

O canabidiol tem sido promissor na terapêutica da EM, regularizando a inflamação autoimune que acomete o SNC, e diminuindo a propagação da doença. (SILVA *et al.*, 2018).

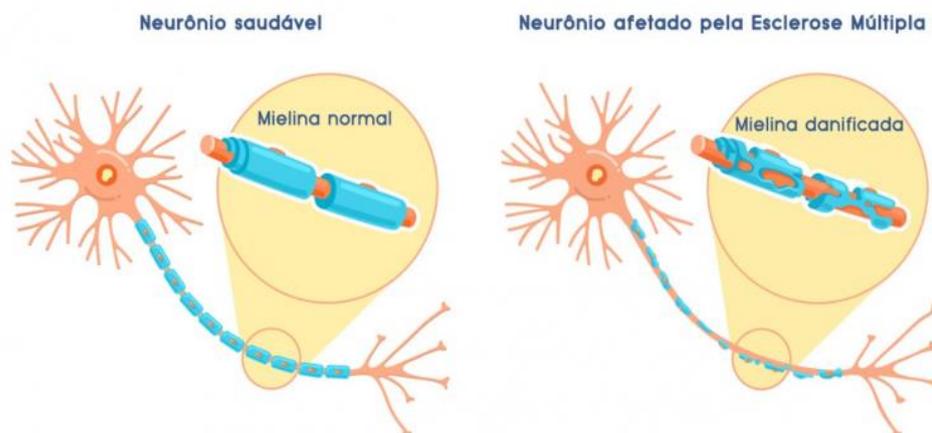
Há indícios de que o uso de CBD pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes com Doença de Parkinson, diminuindo alguns sintomas como: distúrbios do sono, transtorno mental, dores. Em estudo preliminar foi usado o CBD puro que revelou esses efeitos positivos na vida desses pacientes (BRUCKI *et al.*, 2015).

3 CARACTERIZAÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM é uma doença a nível de sistema nervoso central, desmielinizante, inflamatória e autoimune, onde jovens e adultos são os grupos mais afetados. Alguns estudos revelam que fatores ambientais e genéticos podem estar relacionados com o desenvolvimento da EM (GUERREIRO *et al.*, 2019).

Na desmielinização, há uma perda da mielina (**figura 4**), substância que tem um importante papel no impulso nervoso, e que, sem ela, o impulso elétrico não percorre os neurônios, levando a uma interferência na transmissão e desencadeando diversos sintomas da EM. Com essa desmielinização, terá a ocorrência de um processo inflamatório, que com o passar do tempo resultara em incapacitações neurológicas (ABEM, 2016).

FIGURA 4 - Processo de desmielinização.



FONTE: MIRANDA, 2020.

Em um estudo das formas clínicas da EM, foram analisados 302 pacientes que possuíam a doença, onde os sintomas iniciais mais apresentados eram sensitivos e ópticos, e os evolutivos, piramidais e medulares. Dos 302 pacientes, 72,8% manifestaram forma clínica remitente-recorrente, 13,6% forma secundariamente progressiva e 13,6% primariamente progressiva (MOREIRA *et al.*, 2000).

Essa divisão das formas clínicas da EM se caracteriza por meio do grau de surto, que são definidos como: surto-remissão ou remitente recorrente, onde se caracteriza por episódios de surtos que podem durar alguns dias, chegando a semanas e logo depois desaparecem (nesse caso os sintomas apresentam menores, como uma visão embaçada, formigamento ou dormência pelo corpo); se tem também a progressiva primária, ela apresenta em alguns casos avanço no comprometimento desde o início, sendo lenta e contínua; a progressiva secundária, começa

com quadro de (EMRR), e vai progredindo para a progressiva; e tem-se a progressiva recorrente, apresenta de uma forma mais clara da progressão da doença envolvendo a manifestação até a incapacidade que ela traz, que as vezes pode não haver recuperação do episódio agudo (ALMEIDA *et al.*, 2007).

Para um bom diagnóstico da EM, os profissionais consideram alguns critérios, que envolvem: tempo em que os surtos costumam ocorrer; os sintomas devem estar relacionados com o funcionamento da substância branca do SNC; os exames neurológicos devem mostrar déficits mais objetivos; essa análise deve ser bastante cuidadosa, pelo motivo de que muitas doenças podem se assemelhar ao quadro de Esclerose múltipla, então deve ser excluída outras doenças, através de uma anamnese do paciente, exame físico (BERTOTTI; LENZI; PORTES *et al.*, 2011).

É realizado também alguns exames com um neurologista, seguindo critérios de McDonald de acordo com a apresentação clínica do paciente. Para análise de lesões decorrentes da desmielinização, é feito o exame de ressonância magnética do encéfalo. Exame de líquor, e Potencial Evocado Visual, se houver alguma dúvida relacionado ao nervo óptico. Realiza-se outros exames, para eliminar doenças que possam apresentar semelhança com os sintomas da EM (PIMENTA, 2014).

Os tratamentos envolvendo a EM buscam melhora na qualidade de vida desses pacientes, diminuindo a atividade inflamatória da doença e surtos, que com o passar do tempo vão se manifestando. Uso de, imunomoduladores, imunossupressores, terapia combinada são algumas opções de terapêutica (ALVES *et al.*, 2014).

As opções terapêuticas para o tratamento da E.M envolvem: Betainterferona, administrada por via intra muscular, reduzem a inflamação no SNC, onde age promovendo a produção de citocinas anti-inflamatórias e diminuição das pró-inflamatórias, diminuindo a taxa anual de surto, como também a formação de lesões futuras; Acetato de Glatirâmer, administrado por via subcutânea, tem por característica ser um polímero com semelhança a mielina, tendo papel como imunomodulador, bloqueando o dano à bainha efetuado pelas células T, e de neurorregenerador por aumentar os processos de reparação; Teriflunomida, administrado por via oral, é um imunossupressor, contendo propriedade anti-inflamatória, reduzindo a inflamações através de sua atuação sobre as células do sistema imunológico (BRITO *et al.*, 2016).

Fumarato de dimetila, administrado por via oral, apresenta atividade imunomoduladora e anti-inflamatória, reduz a ativação das células imunes, conseqüentemente, liberação de algumas citocinas pró-inflamatórias (ANVISA, 2020).

Figolimode, administrado por via oral, apresenta uma atividade moduladora onde

acarreta em uma resposta anti-inflamatória, e diminuindo as respostas autoimunes específicas da mielina, sendo assim retardada a progressão da EM e diminuídos os surtos (CONITEC, 2020)

Natalizumabe, administrado por via intravenosa, com sua ação, ele impede a entrada de células responsáveis por desencadear inflamação no cérebro, tendo um efeito anti-inflamatório, e conseqüentemente uma redução nos danos provocados pela EM (BRITO *et al.*, 2016).

QUADRO 1 - Estratégia Terapêutica.

PRIMEIRA LINHA	Betainterferonas, Acetato de glatirâmer ou Teriflunomida.	São os de primeira escolha terapêutica da EM. o imunossupressor azatioprina só é utilizada em casos de pouca adesão as formas parenterais.
SEGUNDA LINHA	Betainterferonas, Acetato de glatirâmer, Teriflunomida, Fumarato de dimetila ou Figolimode.	Quando há intolerância, falta de adesão ou reações adversas relacionado a qualquer medicamento de primeira linha ou por fumarato de dimetila. Quando há uma falha da terapêutica ou uma resposta não desejada com os medicamentos de primeira linha, a troca pode ser feita por qualquer outro medicamento da primeira linha, por fumarato de dimetila ou figolimode.
TERCEIRA LINHA	Figolimode.	Quando há uma falha no tratamento sugerido envolvendo a segunda linha de tratamento, aconselha-se o uso do figolimode, se o mesmo não estiver sendo proveito em segunda linha.
QUARTA LINHA	Natalizumabe.	Quando há uma falha terapêutica no tratamento envolvendo a terceira linha ou quando há uma contra indicação do figolimode decorrente de uma falha terapêutica ao tratamento sugerido, indica-se o natalizumabe.

FONTE: ADAPTADO DE CONITEC, 2019.

O uso da CS também é discutido como forma terapêutica sintomática e preventiva de pacientes com EM, quando as formas convencionais não estão dando resultados esperados ou satisfatórios (BRUCKI *et al.*, 2015)

4 BENEFÍCIOS DO USO DA *CANNABIS SATIVA* EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA X DIFICULDADE DE ACESSIBILIDADE

A utilização da *CS* ou dos seus derivados como uma opção terapêutica é conhecida a alguns anos, entretanto, a administração do canabidiol ligado ao uso medicinal como na EM, sempre foi alvo de discursão no meio científico, pelos meios de comunicação e por algumas pessoas na sociedade. Mesmo com tantos avanços que acontecem no meio da medicina, ainda não se tem uma terapia que seja capaz de possibilitar a cura da EM, devido a isso as alternativas encontradas são focadas na prevenção dos surtos (MOLLINAR, 2020).

Em 2017, foi aprovado pela ANVISA o registro do primeiro medicamento a base de *CS* no Brasil, chamado de Mevatyl® (**figura 5**), registrado em outros países como Sativex®, que mediante a RDC nº24/2011 foi inserido na lista de medicamentos específicos pelo fato de sua composição conter fitofármacos, como, THC e CBD. Sua apresentação é em spray de uso oral, e com formulação de 27 mg/ml de THC e 25 mg/ml de CBD. É comercializado por meio de controle especial, com tarja preta e sendo necessário uma prescrição médica de receita A, pela portaria SVS/MS nº 344/1998, e também um Termo de Consentimento Informado ao paciente (VIEIRA *et al.*, 2018).

FIGURA 5 - Medicamento a base de *CS*.



FONTE: BRUNO, 2020.

Com a utilização do medicamento, pacientes obtiveram uma melhora positiva em seus quadros de dores, reduzindo o nível de intensidade da mesma. Na maioria dos ensaios clínicos feitos, o Sativex® demonstrou uma melhora positiva na qualidade do sono, não por sua

capacidade sedativa, mas sim, diminuição significativa nos sintomas de dores (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

Segundo Ribeiro (2014), a maioria dos pacientes que foram entrevistados relatam que o maior desafio é lidar com os sintomas da EM. Em uma comparação com placebo e o THC, notaram que houve uma melhora no tremor, coordenação motora, e em contrações musculares involuntárias.

Há evidências científicas que demonstram a comprovação de efeitos terapêuticos relacionados a CS, e pesquisas que ressaltam que o medicamento a base da CS, Mevatyl®, é apontado como uma opção segura e eficaz nas fases moderadas e graves de espasticidade pela EM, que já possui resistência a certos medicamentos convencionais (MOLLINAR, 2020).

A partir de uma análise feita por Rabelo (2019), comparando o tratamento de canabinóides com os tratamentos convencionais, relatou que o canabinóide possui potência 200 vezes maior que a morfina, comprovação de eficácia na dor, alta tolerabilidade a efeitos adversos e colaterais.

No **quadro 2**, pode-se observar uma pequena comparação entre os tratamentos convencionais x tratamento com canabinóides, relacionado a dor na E.M.

QUADRO 2 – Vantagens do tratamento com canabinóides x tratamento convencional.

TRATAMENTO CONVENCIONAL	TRATAMENTO COM CANABINÓIDES
Carência de benefício funcional nas dores neuropáticas.	Comprovado efeito analgésico em dores neuropáticas.
Não existem dados que sejam suficientes que demonstrem uma efetividade significativa.	Possui potência 200 vezes maior que a morfina.
Não demonstra resultados aceitáveis que amenizem a dor.	Reconhecimento de eficácia na redução da dor.
Efeitos colaterais que limitam o uso.	Alta tolerância a efeitos adversos e colaterais.

FONTE: RABELO, 2019.

Em pesquisas foram reunidas evidências de alguns estudos sobre o perfil de eficácia do Mevatyl®, os resultados no geral mostraram que o fármaco diminui significativamente sintomas de espasticidade seja em curtos ou longos prazos, quando comparado ao placebo. A taxa de incidência de ao menos um efeito adverso com o uso do medicamento variou no geral de 5% a 30%, sendo a maioria de condição leve-moderada, consideravelmente manejáveis (SERAFINI, 2020).

Mesmo com a regulamentação do Mevatyl®, ainda não se tem uma acessibilidade básica para a maioria que precisa do medicamento, visto que seu custo no Brasil é alto, em média de R\$2.700,00 (dois mil e setecentos reais), e levando em consideração que uma dose

mediana de 8 pulverizações por dia, um frasco de 10 ml chega a mais o menos 11, 25 dias, onde conclui-se que o tratamento por esse valor, não de fácil acesso para todos (PENHA *et al.*, 2019).

Sequer a importação de medicamentos ficou viável, mesmo com a RDC nº17, de 6 de maio 2015, que facilitou a importação por pessoa física, de produtos com canabidiol ou associado com outros canabinóides, voltado ao consumo próprio, o seu acesso ainda é burocrático, e o custo ainda não é acessível, restando para aqueles que não possuem uma condição favorecida, a busca por meios judiciais para conseguir o medicamento. Muitas vezes alguns pacientes e seus familiares tendem a recorrer ao poder judiciário para adquirir a liberação do plantio e cultivo da *CS*, para os mesmos produzir óleos para fins medicinais (PENHA *et al.* 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verifica-se que a EM é uma doença crônica, autoimune, degenerativa que afeta o SNC, sofrendo lesões que podem chegar a ser críticas, o que traz em virtude disso, uma gama de estudos relacionados a terapêutica da doença, que possibilitou a inclusão da *Cannabis sativa* como uma alternativa para o tratamento.

Assim, por mais que a *Cannabis* não seja a primeira opção de escolha no tratamento da EM, isso não interfere no resultado das pesquisas realizadas, que destacam e demonstram uma boa efetividade dos compostos na terapêutica da doença. A ANVISA já aprovou no Brasil a comercialização do Mevatyl®, medicamento a base de CBD e THC, o que induz uma visão de grandes expectativas no avanço desse tipo de terapia no futuro.

Diante das pesquisas realizadas, a CS, possui efeitos promissores no tratamento de pacientes com EM, como, espasticidade, dor, coordenação motora, tremores e diminuição do avanço da doença, demonstrando ser até mais eficaz que o tratamento convencional, não só em relação ao controle dos sintomas, mas por ter uma maior tolerância aos efeitos adversos e colaterais, do que o tratamento convencional, tendo uma incidência no geral de mínimo efeito adverso, que são consideravelmente manejáveis, o que não torna motivo para limitar seu uso.

Há grandes expectativas para a CS ser implantada cada vez mais no tratamento da doença, ela vem apresentando excelentes respostas no decorrer das pesquisas. Em contra partida há uma dificuldade de acesso dos pacientes a essa opção de tratamento, devido ao seu alto custo, e a importação ser sequer viável, principalmente para aqueles com baixa condição financeira. Espera-se que esse ponto negativo, futuramente se torne mais acessível aos pacientes, para que todos igualmente consigam acesso a esse recurso terapêutico, que contribuirá para uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ABEM. "ABEM - Associação Brasileira de Esclerose Múltipla". **Esclerose Múltipla em detalhes**, 2016. Disponível em: <<https://www.abem.org.br/esclerose-multipla/a-esclerose-multipla-em-em-detalhes/>> Acesso em: 29. Nov 2020.
- ALMEIDA, Lúcia Helena Rios Barbosa de *et al.* **Ensinando e aprendendo com portadores de Esclerose Múltipla: relato de experiência**. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 60, n. 4, p. 460-463, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-71672007000400020&script=sci_arttext> Acesso em: 21. Abr 2021.
- ALVES, Beatriz *et al.* **Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença**. Saúde e meio ambiente: Revista interdisciplinar, v. 3, n. 2, p. 19-34, 2014. Disponível em: <<http://www.periodicos.unc.br/index.php/sma/article/view/542>> Acesso em: 30. Nov 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Fumarato de metila**. 2020. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351188525201927/?nomeProduto=Fumarato%20de%20dimetila>> Acesso em: 9. Mai 2021.
- BERTOTTI, Ana Paula; LENZI, Maria Celina Ribeiro; PORTES, João Rodrigo Maciel. **O portador de Esclerose Múltipla e suas formas de enfrentamento frente à doença**. Barbaroi, n. 34, p. 101-124, 2011. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/barbaroi/article/view/1539>> Acesso em: 21. Abr 2021.
- BRITO, Guilherme Camargo *et al.* Tratamento farmacológico da esclerose múltipla: uma revisão atualizada. **Acta méd.(Porto Alegre)**, p. 409-418, 2018. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=tratamento+farmacológico+da+esclerose+múltipla+uma+revisão&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3DBCzRcPKH7M8J> Acesso em: 9. Mai 2021.
- BRUCKI, Sonia *et al.* **Cannabinoids in neurology–Brazilian Academy of Neurology**. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004282X2015000400371&script=sci_arttext&tlng=pt> Acesso em: 20. Nov 2020.
- BRUNO, Marcus. **Comissão do SUS recomenda não incorporar Mevatyl, de R\$2,9 mil. Cannabis&Saúde, 2020. Disponível em:** <<https://www.cannabisesaude.com.br/comissao-sus-mevatyl/>> Acesso em: 11. Mai 2021.
- CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla**, Ministério da saúde, 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_Esclerose_Multipla_CP03_2019.pdf> Acesso em: 10. Mai 2021.
- CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de recomendações, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla**, Ministério da saúde, 2020. Disponível em: <

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201026_PCDT_EMRR_Consulta_Publica_54.pdf > Acesso em: 10. Mai 2021.

FONSECA, B. M. *et al.* **O Sistema Endocannabinóide—uma perspectiva terapêutica.** *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013. Disponível em: < <http://actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5> > Acesso em: 22. Nov 2020.

FORTUNA, Natália Silva; TIYO, Rogério; FREITAS, Geysel. **Cannabis sativa: uma alternativa terapêutica para saúde.** *Revista Uningá Review*, v. 29, n. 3, 2017. Disponível em < <http://34.233.57.254/index.php/uningareviews/article/view/1980> > Acesso em: 22. Nov 2020.

G1. Anvisa aprova registro de remédio à base de maconha pela 1ª vez no Brasil. **G1.com 16/01/2017. Disponível em:** < <https://g1.globo.com/bemestar/noticia/anvisa-aprova-registro-de-remedio-a-base-de-cannabis-pela-1-vez-no-brasil.ghtml> > Acesso em: 13. Abr 2021.

GONÇALVES, Gabriel Augusto Matos; SCHLICHTING, Carmen Lúcia Ruiz. **Efeitos benéficos e maléficis da Cannabis sativa.** *Revista UNINGÁ Review*, v. 20, n. 1, 2014. Disponível em: < <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1560> > Acesso em: 16. Mai 2021.

GUERREIRO, C. T. *et al.* **Esclerose Múltipla e os componentes de estrutura e função do corpo, atividade e participação do modelo da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF).** *Revista Atenas Higeia*, v. 1, n. 1, jan./ jun. 2019. Disponível em: < http://www.atenas.edu.br/revista/index.php/higeia/article/view/12_ > Acesso em: 29. Nov 2020.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa.** *Química nova*, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422006000200024> > Acesso em: 21. Nov 2020.

LESSA, Marcos Adriano; CAVALCANTI, Ismar Lima; FIGUEIREDO, Nubia Verçosa. **Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor.** *Rev. dor*, p. 47-51, 2016. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132016000100047&script=sci_arttext&tlng=pt > Acesso em: 5. Dez 2020.

MIRANDA, Yasmin Rana. **Estudo mostra como um tipo de célula-tronco do sistema nervoso pode contribuir para o tratamento da Esclerose Múltipla.** Tudo sobre células-tronco, 2020. Disponível em: <<http://tudosobrecelulastronco.com.br/estudo-mostra-como-um-tipo-de-celula-tronco-do-sistema-nervoso-pode-contribuir-para-o-tratamento-da-esclerose-multipla/>> Acesso em: 3. Mai 2021.

MOLLINAR, Alexia Bárbara Porto *et al.* O uso da maconha para o tratamento da esclerose múltipla. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 77565-77575, 2020. Disponível em: < <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/18160> > Acesso em: 6. Mai 2021.

MOREIRA, Marcos Aurélio *et al.* **Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos.** *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, v. 58, n. 2B, p. 460-466, 2000.

Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2000000300010&script=sci_arttext> Acesso em: 1. Dez 2020.

PAMPLONA, Fabricio A. **Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis.** Revista da Biologia, v. 13, n. 1, p. 28–35, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Fabricio-Pamplona/publication/280339290_Quais_sao_e_pra_que_servem_os_medicamentos_a_base_de_Cannabis/links/57002eff08ae1408e15df2ca/Quais-sao-e-pra-que-servem-os-medicamentos-a-base-de-Cannabis.pdf> Acesso em: 12. Abr 2021.

PENHA, Etiene Muniz *et al.* **A regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil.** Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics, v. 9, n. 1, p. 125-145, 2019. Disponível em: <<http://www.ipebj.com.br/forensicjournal/edicoes?volume=9&numero=1&artigo=376>> Acesso em: 6. Mai 2021.

PERNONCINI, karine vandressa; OLIVEIRA, rúbia maria monteiro weffort. **Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa.** Revista Uningá Review, v. 20, n. 3, 2014. Disponível em: <<http://34.233.57.254/index.php/uningareviews/article/view/1609>> Acesso em: 21. Nov 2020.

PIMENTA, Aparecida Linhares. **Ministério da saúde secretaria de atenção à saúde portaria nº 1.505,** de 29 de dezembro de 2014. Disponível em: <http://periciamedicadf.com.br/regulamentacoes/PORT_SAS_MS_1505_2014_anexo_EscleroseMultipla.pdf> Acesso em: 31. Nov 2020.

RABELO, Andressa Quirino. **Uso terapêutico de canabinóides na Esclerose Múltipla.** Ensaios USF, v. 1, n. 1, p. 12-26, 2019. Disponível em: <<http://ensaios.usf.edu.br/ensaios/article/view/134>> Acesso em: 11. Mai 2021.

RIBEIRO, José António Curral. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas.** 2014. Tese de Doutorado. [sn]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf> Acesso em: 5. Dez 2020.

SÁ, Leonardo Figueira Reis *et al.* **Benefícios terapêuticos da Cannabis sativa: aspectos legais e farmacológicos.** Revista Transformar, v. 14, n. 1, p. 509-527, 2020. Disponível em: <<http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/295>> Acesso em: 13. Abr 2021.

SANTOS, Ana Micaela Neves. **Análise toxicológica de canabinóides sintéticos em contexto forense.** 2018. Tese de Doutorado. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/7097>> Acesso em: 13. Abr 2021.

SANTOS, Vivaldo Medeiros. **Diagnóstico de esclerose múltipla por ressonância magnética.** Revista Remecs-Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde, v. 3, n. 5, p. 3-13, 2019. Disponível em: <<https://www.revistaremeccs.com.br/index.php/remecs/article/view/75>> Acesso em: 22. Nov 2020.

SERAFINI, Peter. **Mevatyl® para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a**

grave relacionada à esclerose múltipla. 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Dossie/2020/20200914_Mevatyl_dossie_de_valor_final_CP49.pdf> Acesso em: 16. Mai 2021.

SILVA, Adriana Souza *et al.* **A maconha nas perspectivas contemporâneas: benefícios e malefícios.** Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, v. 9, n. 2, p. 786-795, 2018. Disponível em: <<http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/670>> Acesso em: 20. Nov 2020.

SOUZA, Amanda Aparecida Fernandes *et al.* **Cannabis sativa.** Brazilian Journal of Natural Sciences, v. 2, n. 1, p. 20-20, 2019. Disponível em: <<http://www.bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/30>> Acesso em: 4. Dez 2020.

VIEIRA, André Roberto Machado *et al.* **Um novo conceito para o tratamento de esclerose múltipla.** Revista Brasileira de Ciências da Vida, v. 6, n. Especial, 2018. Disponível em: <<http://jornalold.faculdadecienciasdavid.com.br/index.php/RBCV/article/view/783>> Acesso em: 5. Mai 2021.