

O USO TERAPÊUTICO DE *CANNABIS* NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

THE THERAPEUTIC USE OF *CANNABIS* IN MULTIPLE SCLEROSIS

FERREIRA, Marilene Maria dos Santos¹; **SILVA**, Nailde Barbosa Lopes²; **GONÇALVES**, Patricia Rodrigues³; **BLANCO**, Renato Menezes⁴; **NASCIMENTO**, Wendemberg do⁵; **ARAÚJO**, Danielle Silva⁶.

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo a revisão dos principais avanços na aplicação de alguns compostos canabinoides, na esclerose múltipla, além de promover discussões sobre questões farmacológicas e legislativas sobre o uso de medicamentos à base de *Cannabis sativa*. A Esclerose Múltipla (EM) é conhecida como uma doença autoimune que danifica os neurônios do Sistema Nervoso Central (SNC). A EM é caracterizada por seus sintomas mais comuns de espasticidade, dor neuropática, tremores, disfunção da bexiga, disartria e, em alguns casos, problemas neuropsicológicos, como distúrbios de memória. Diante desse cenário, vários estudos clínicos foram realizados com a pretensão de investigar os efeitos da *Cannabis* no alívio desses sintomas em pacientes com EM. Em termos de método, trata-se de uma pesquisa descritivo-exploratória, com abordagem qualitativa através de uma revisão de literatura sobre a temática, analisando as publicações dos últimos 10 anos, no período de 1999 a 2021. A partir disso, foi possível concluir e evidenciar que, nos últimos anos, alguns compostos canabinoides possuem resultados promissores para o tratamento da esclerose múltipla como retardação, diminuição da progressão e inflamação, juntamente com a remielização e diminuição da espasticidade. Isto posto, o estudo da *Cannabis* torna-se plausível, visto a expressão positiva de seus resultados em testes clínicos, além de permitir a expansão da discussão sobre seu uso para além da EM, estritamente.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. *Cannabis sativa*. Terapêutica.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is known as an autoimmune disease that damages neurons in the Central Nervous System (CNS). MS is characterized by its most common symptoms of spasticity, neuropathic pain, tremors, bladder dysfunction, dysarthria, and in some cases neuropsychological problems such as memory disorders. Given this scenario, several clinical studies were carried out with the intention of investigating the effects of Cannabis in relieving these symptoms in patients with MS. This work aims to review the main advances in the application of some cannabinoid compounds in multiple sclerosis, in addition to promoting discussions on pharmacological and legislative issues regarding the use of Cannabis sativa-based drugs. In terms of method, it is a descriptive-exploratory research with a qualitative approach through a literature review, analyzing the theme published in the last 10 years, in the period from 1999 to 2021. From this, it was possible to conclude and to show that, in recent years, some cannabinoid compounds have shown promising results for the treatment of multiple sclerosis, such as slowing down, decreasing progression and inflammation, along with remyelization and decreasing spasticity. That said, the study of Cannabis becomes plausible, given the positive expression of its results in clinical trials, in addition to allowing the expansion of the discussion about its use beyond MS, strictly.

Keywords: Multiple sclerosis. *Cannabis sativa*. Therapeutic.

¹Discente de Farmácia Marilene Maria dos Santos Ferreira. E-mail: marilene_1510@hotmail.com.

²Discente de Farmácia Nailde Barbosa Lopes Silva. E-mail: nairbarbosa92@gmail.com.

³Discente de Farmácia Patricia Rodrigues Gonçalves. E-mail: patriciarodrigues011178@gmail.com.

⁴Discente de Farmácia Renato Menezes Blanco. E-mail: renatoblanc026@hotmail.com.

⁵Discente de Farmácia Wendemberg do Nascimento. E-mail: wendembergnascimento@gmail.com.

⁶Orientadora Profa. Dra. Danielle Silva Araújo. E-mail: danielle.araujo@facunicamps.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença que afeta o sistema nervoso central (SNC), que inclui o cérebro, a medula espinhal e os nervos ópticos. A EM envolve uma resposta anormal do sistema imunológico do corpo, que é direcionado contra o próprio SNC. O sistema imunológico tem como alvo a mielina, a qual tem como função envolver e isolar os nervos, a mielina danificada forma cicatrizes, as quais dão o nome a doença (GODINHO *et al.*, 2017).

Em termos globais, 2,8 milhões de pessoas têm a doença, sendo que a cada 3.000 habitantes 1 pessoa é diagnosticada no mundo. No Brasil, a cada 100.000 habitantes, apenas 15 são diagnosticadas com a doença. Estima-se que na região Centro-Oeste, especialmente na capital de Goiás (Goiânia), a prevalência da EM no ano de 2015, foi de 22 casos a cada 100.000 habitantes (SECOM - UFG, 2019).

Pessoas com idades entre 20 a 40 anos, as mulheres estão com maior índice, pois são as mais acometidas pela doença do que os homens. Habitualmente, o subtipo que mais atinge as pessoas é a esclerose múltipla Surto Remissão (EMRS), definida assim pela presença do declínio da doença (LARRUSA *et al.*, 2015).

A gama de sintomas da doença não se expressa em sua totalidade em todos os pacientes, pois o grau de manifestação desses depende de como ocorre a desmielização dos neurônios, assim como, o estadiamento da doença (SANTOS *et al.*, 2016). Acredita-se que as cicatrizes causadas na mielina sejam responsáveis pela incidência e prevalência dos sintomas da doença, sendo eles: dor, espasticidade, depressão, tremores, fadiga, alocação arrastada, perda da força muscular e ataxia (GODINHO *et al.*, 2017).

Devido as variedades de sintomas, além de ainda não ter cura, o tratamento também será analisado diante da intensidade da doença e precisão do paciente. Os tratamentos convencionais ajudam a controlar o processo inflamatório que surgem a partir dos primeiros sintomas. O arsenal terapêutico é altamente diversificado; imunossupressores, imunomoduladores e glicocorticoides compreendem as principais classes medicamentosas usadas no tratamento da EM. A complexidade da doença, no que concerne às medidas de tratamento, reforça a base multiprofissional necessária para esse contexto (GODINHO *et al.*, 2017).

No âmbito do tratamento não convencional, muito se é discutido no que se refere à utilização de outras fontes não necessariamente medicamentosas, de origem não sintética. Exemplo disso, são os canabinoides, obtidos a partir do extrato da *Cannabis*, informalmente usados para o controle das manifestações de dor em diversas doenças (SILVA, 2021).

A *Cannabis*, planta da família *Cannabaceae*, de origem asiática da espécie *Cannabis sativa*, é a espécie mais conhecida como maconha, no Brasil, na esfera popular (SANTOS *et al.*, 2006). Canabinoides obtidos a partir de extração, como o Canabidiol (CBD) e Tetrahydrocannabinol (THC), isolados, estruturados e caracterizados, foram descobertos e descritos entre as décadas de 1940 e 1960. Essa descoberta, desencadeou diversos estudos nas décadas subsequentes que laurearam os efeitos positivos dessas substâncias, trazendo à superfície científica novas discussões acerca dos possíveis usos terapêuticos do extrato da *Cannabis* em diversas patologias já conhecidas (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

As ações anti-inflamatórias, neuroprotetoras e antioxidantes intrínsecas aos canabinoides, impedem a progressão acentuada dos sintomas da EM, promovem melhorias na vida dos pacientes, uma vez que fornece conforto e qualidade de vida durante o tratamento da doença (SANTOS *et al.*, 2016).

Ressaltando também, os efeitos comprovados frente a outras doenças como: Epilepsia; Depressão; Ansiedade; Doença de Parkinson; Fibromialgia; Cefaléia.

O farmacêutico, enquanto pilar essencial na assistência às ações médicas e de manutenção da saúde geral da população, torna-se peça fundamental para o desenvolvimento e difusão de novos métodos e ferramentas para tratamentos de doenças diversas. Sendo assim, o reconhecimento por parte desse profissional, das ações positivas da *Cannabis* no cenário terapêutico da EM, potencializa o leque de opções para o enfrentamento dessa doença, seja a partir da aplicação de conhecimentos inerentes à classe farmacêutica, como, por exemplo, o desenvolvimento de novos medicamentos, ou de maneira mais abrangente, incentivando e conscientizando não só a população, assim como, a comunidade científica sobre os novos trunfos para o combate de patologias de diferentes origens (PARANHOS, 2013).

O objetivo deste artigo é compreender como os produtos à base de *Cannabis* podem auxiliar no tratamento dos sintomas apresentados em pacientes que desenvolveram a esclerose múltipla.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Esclerose múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica que afeta o cérebro, a medula espinhal e o nervo óptico. A maioria das pessoas é diagnosticada entre as idades de 20 e 40 anos, mas também pode afetar pessoas mais jovens ou mais velhas, já que não existe uma idade propícia ao aparecimento da mesma. No que se refere ao gênero, mulheres têm três vezes mais chances de desenvolver a doença que os homens (BIENES *et al.*, 2015; GODINHO, 2017).

A esclerose múltipla é uma condição inflamatória desmielinizante. Isso significa que é causada por danos à mielina, um material gorduroso que isola os nervos, agindo como o revestimento de um fio elétrico. A mielina permite que um nervo transmita seus impulsos de forma rápida e suave, resultando em movimentos coordenados que realizamos sem pensar. Na EM, a perda de mielina (desmielinização) resulta na interrupção da capacidade do nervo de conduzir impulsos elétricos para o cérebro, o que produz os vários sintomas da EM. Os locais ou áreas onde a mielina é perdida (placas ou lesões) aparecem como cicatrizes endurecidas. Dessa forma, o termo “esclerose múltipla” significa “muitas cicatrizes” e os sintomas podem ser variados (BIENES *et al.*, 2015).

2.2. Causa

Embora existam algumas formas de detectar a doença, as causas da EM ainda estão sendo estudadas, pois não existe uma causa única. No entanto, estudos encontraram uma complexa interação entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e de estilo de vida. Embora a esclerose múltipla não seja, estritamente falando, uma condição genética ou hereditária, pois a maioria das pessoas que desenvolvem esclerose múltipla não tem histórico familiar prévio da doença, acredita-se que vários genes (mais de 200) desempenham um papel em sua evolução, mas eles só aumentarão a suscetibilidade à EM quando combinados com outros fatores ambientais (SPEM, 2018).

Algumas pesquisas também analisaram a possibilidade de que a EM possa ser mais prevalente em certos grupos étnicos. Embora a EM pareça ser mais comum naqueles considerados caucasianos, não é certo se isso está relacionado a um maior acesso aos serviços de saúde para identificar e diagnosticar a doença e, dessa forma, entrar nos sentidos relativos a ela (SPEM, 2018).

Outra relação encontrada foi com a infecção, pois uma variedade de vírus tem sido associada à EM, incluindo Epstein-Barr (EBV), o vírus que causa a mononucleose infecciosa (febre glandular). No entanto, parece haver algum tipo de resposta imune desencadeada que predispõe à EM, em vez do próprio EBV (MORAIS, 2014; CUNHA, 2019).

Descobriu-se também uma predisposição geográfica, já que a EM parece ser mais comum nas áreas mais distantes do equador, denominada efeito latitudinal. No entanto, as taxas de prevalência podem diferir, significativamente, entre os grupos que vivem na mesma área geográfica, independentemente da distância do equador (VALADO, 2018).

As razões por trás disso ainda não são claras, no entanto, existe uma possível ligação à exposição à radiação ultravioleta (UV), que diminui à medida que você se afasta do equador. A pesquisa sobre essa possibilidade se concentrou na migração de pessoas para longe do equador, para ver se podia haver um risco aumentado de desenvolver EM. Sabe-se que a luz ultravioleta tem vários impactos no corpo humano, incluindo o nosso sistema imunológico e desempenha um papel fundamental na síntese da vitamina D (NOGUEIRA, 2021).

No tocante à vitamina D, numerosos estudos e pesquisas observaram uma correlação entre os níveis da vitamina D e a esclerose múltipla. A vitamina D é produzida no corpo em resposta à luz solar, através da exposição à radiação UV. Baixos níveis de vitamina D estão relacionados a um risco aumentado de desenvolver EM, além de impactar negativamente na atividade da doença. Os benefícios da suplementação da vitamina D são um tópico contínuo para investigação científica (NOGUEIRA, 2021).

Segundo Rodrigues (2019), o tabagismo aumenta significativamente as chances de um indivíduo desenvolver EM. Fumantes e pessoas expostas ao fumo passivo têm quase duas vezes mais chances e são mais propensos a desenvolver formas progressivas de EM. A relação entre fatores ambientais, genéticos e de estilo de vida é complexa para determinar quem pode desenvolver a EM, mas está claro que a esclerose múltipla é causada pela exposição precoce a alguns gatilhos ambientais em pessoas geneticamente suscetíveis.

2.3. Sintomas

Os sintomas da EM são variados e imprevisíveis, dependendo de qual parte do Sistema Nervoso Central (SNC) foi afetada e em que grau. Os sintomas podem interagir uns com os outros e diferem de pessoa para pessoa, são episódicos, muitas vezes com início gradual, estágios agudos ou declínio progressivo da função. Além disso, pode variar e ser imprevisível, pois interage com outras condições ou diagnósticos concomitantes que causem um efeito de composição, assim como, pode ser invisível, debilitante e resultar em uma série de deficiências funcionais, dentre outros sintomas (SOUZA, 2016).

Ainda é possível que os sintomas da EM sejam qualquer combinação das principais deficiências funcionais, como perda do controle motor com movimentos instáveis (ataxia),

espasmos, tremores musculares, fraqueza muscular, marcha prejudicada, problemas de coordenação, dificuldades de fala (disartria e disfonia), tônus anormal, hipertoncidade, dificuldades de deglutição (disfagia), dificuldades respiratórias, problemas cardíacos, desequilíbrio e função prejudicada dos membros superiores e inferiores (MOTA, 2015).

A fadiga debilitante é um sintoma que aparece muitas vezes em combinação com sensibilidade ao calor. A fadiga pode afetar outros sintomas ativos, por exemplo, capacidade de caminhar distâncias, concentração ou capacidade de concluir tarefas diárias e trabalhar (AZEVEDO, 2015). Outros sintomas neurológicos incluem vertigem, formigamento, dor nos nervos (neuralgia), dor contínua, desconforto, distúrbios visuais, incluindo visão prejudicada (diplopia) e percepção de profundidade, movimentos oculares involuntários (nistagmo) ou perda parcial ou total da visão, sensibilidade ao calor e a incapacidade de regular a temperatura do corpo (FRAZÃO, 2015).

Assim como, a disfunção da bexiga e do intestino, incluindo incontinência, incapacidade de armazenar ou esvaziar a bexiga, urgência, noctúria, impactação fecal, constipação, diarreia e problemas sexuais (MOTA, 2015).

Desse modo, são diversos os sintomas neuropsicológicos que podem ocorrer, incluindo memória e concentração prejudicadas, alterações na velocidade e capacidade de processamento, função executiva (de alto nível) prejudicada, alterações de personalidade, alterações emocionais, ansiedade, depressão, pensamentos suicidas e/ou deficiência e dificuldades cognitivas adormecido (ANDRADE, 2018).

2.4. Diagnóstico

A EM não é uma doença de fácil diagnóstico, pois nenhum teste pode dizer assertivamente se um indivíduo tem EM ou não. O problema é que alguns sintomas iniciais também podem ser causados por uma série de outras condições de saúde. Muitas pessoas experimentam os sintomas, sabendo que algo não está certo, por algum tempo antes de buscar um diagnóstico formal. Algumas pessoas podem consultar vários profissionais médicos antes que um diagnóstico formal seja feito (DIAS, 2015; BERNARDES, 2018).

As campanhas para aumentar a conscientização sobre a EM entre os médicos estão em andamento, porque um encaminhamento precoce para um neurologista especialista em EM, assim como, seu diagnóstico tem o potencial de melhorar os resultados. É visto como uma boa prática, que os médicos e neurologistas gerais encaminhem as pessoas suspeitas de ter a doença para neurologistas especialistas em EM, pois esses profissionais têm acesso aos mais recentes

critérios de diagnóstico, instalações e uma equipe de saúde experiente em esclerose múltipla, já que está melhor posicionada para orientar os recém-diagnosticados, com a compreensão de suas opções de diagnóstico e tratamento (DIAS, 2015).

Os testes para diagnosticar a EM incluem: exame neurológico com verificação do movimento, coordenação, visão, equilíbrio, reflexos e outras funções dos sentidos. Esses testes não apenas proporcionam o diagnóstico de EM, mas também podem indicar onde ocorreu o dano no SNC. Existe também a possibilidade de fazer um teste para ver o quão rápido as mensagens nervosas estão viajando. Isso é chamado de teste de potenciais evocados (EPs) e geralmente está relacionado aos olhos, ou seja, potenciais evocados visuais (VEPs) (NEGREIROS *et al.*, 2015).

A Ressonância Magnética (RM) também faz parte do critério diagnóstico, pois ela pode detectar cicatrizes ou lesões em qualquer parte do SNC. Às vezes, são injetados corantes coloridos (gadolínio) para determinar se as cicatrizes ou lesões podem estar relacionadas à EM ou não. Para um diagnóstico definitivo da doença, a cicatriz tem que acontecer em diferentes pontos no tempo (muitas vezes referido como 'disseminação no tempo - DIT') e em diferentes partes do SNC (referido como 'disseminação no espaço - DIS'). Recomenda-se que uma ressonância magnética seja realizada em todos os pacientes considerados para o diagnóstico de EM (SANTOS, 2019; SILVA, 2014).

Assim como, pode ser necessário fazer um outro exame, uma punção na qual uma pequena quantidade de líquido pode ser retirada do cefalorraquidiano, para ver em laboratórios se há algum sinal de bandas oligoclonais. A sensibilidade desse teste depende dos métodos utilizados. O exame do cefalorraquidiano pode apoiar os achados da ressonância magnética, aumentando a confiança diagnóstica. Tal exame é fortemente recomendado quando a evidência da ressonância magnética é insuficiente, onde os exames laboratoriais são atípicos da EM ou para certos grupos populacionais, ou seja, crianças e idosos. O exame do cefalorraquidiano também é recomendado para aqueles pacientes com síndrome clinicamente isolada, em que a presença de bandas oligoclonais podem ser usadas como um preditor independente de um segundo ataque, permitindo o diagnóstico de EM (SILVA, 2014; FESTUGATO, 2019).

2.5. Tratamentos

Segundo Silva (2014), diante dos mais diversos fatores que podem servir como gatilho para a EM, a sociedade médica mundial ainda estuda tratamentos que sejam eficazes. A principal estratégia ou objetivo no tratamento da EM é minimizar as recaídas, eliminar a

inflamação, evitar novas lesões e atrofia cerebral em todos os estágios da doença. Os objetivos do tratamento também se concentram em restaurar a função e minimizar o impacto dos sintomas no seu dia a dia. Estudos de longo prazo e evidências do mundo real, de vários bancos de dados e registros em todo o mundo, mostraram que a intervenção precoce com terapias modificadoras da doença leva a melhores resultados em pessoas com síndrome clinicamente isolada e EM remitente-recorrente do que aqueles que atrasam o tratamento. Isso é especialmente importante nos estágios iniciais da doença (SILVA, 2014).

Embora não haja cura ainda para a doença, ela é tratável. Dezesesseis medicamentos, chamados de terapias modificadoras da doença, foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para reduzir as recaídas, bem como, diminuir a inflamação e novas áreas de danos nos nervos. Esses medicamentos são interferons beta (Avonex, Betaseron, Extavia, Rebif e Plegridy); acetato de glatirâmero (Copaxone, Glatopa e acetato de glatirâmero da Mylan); fingolimode (Gilenya); natalizumab (Tysabri); mitoxantrona (Novantrona); fumarato de dimetilo (Tecfidera); alemtuzumab (Lemtrada); daclizumab (Zinbryta); ocrelizumabe (Ocrevus); e teriflunomida (Aubagio). O tratamento também inclui o gerenciamento dos sintomas e a modificação do estilo de vida, o que pode melhorar a função e a qualidade de vida (TILBERY, 2000).

No Brasil, estão disponíveis algumas drogas sintéticas como interferon beta 1a (Avonex, Rebif) interferon beta 1b (Betaferon) acetato de glatiramer (Copaxone); fingolimode (Gilenya), teriflunomida (Aubagio), fumarato de dimetila (Tecfidera), cladribina (Mavenclad), natalizumabe (Tysabri), alemtuzumabe (Lemtrada), ocrelizumabe (Ocrevus), mitoxantrona (Novantrone), sendo que algumas dessas drogas não são distribuídas pelo Sistema Único de Saúde (DA SILVA, 2021).

Medicamentos modificadores da doença ou imunoterapias funcionam modificando a atividade do sistema imunológico, a fim de diminuir a frequência e a gravidade dos ataques ao sistema nervoso central. Isso significa que as bainhas de mielina estarão menos sujeitas a danos. Os imunossupressores às vezes são usados, especialmente para pessoas com esclerose múltipla progressiva (SILVA, 2014).

2.5.1. *Cannabis*

A história da *Cannabis* e seu uso remontam acerca do 3º milênio a.C. na história escrita e, de acordo com estudos paleobotânicos, possivelmente cerca de 12 milênios atrás. A planta tem sido apreciada por seus usos variados, como fibra, corda, tecido, papel, alimentação,

medicina, religião e recreação. A origem dessa planta situa-se geralmente na Ásia Central e, a partir daí, acredita-se que tenha se espalhado, ao longo de cinco milênios, para a China, Índia, Japão, Pérsia, Arábia, Europa, África e Américas (ROBINSON, 1999).

A planta da qual é extraída a substância medicamentosa é o cânhamo, mas também é conhecida por muitos nomes, como maconha, haxixe, etc. Foi identificada e rotulada pela primeira vez por Carl Linnaeus, em 1753, e, mais tarde, duas outras espécies distintas também foram reconhecidas. Essas diferem da anterior, fundamentalmente em termos de tamanho e conteúdo de moléculas psicoativas (ROBINSON, 1999).

Embora ainda não seja permitida seu cultivo para fins terapêuticos, já existem alguns medicamentos aprovados à base de *Cannabis* em território nacional, cuja importação e circulação no país foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Compete exclusivamente ao médico a prescrição, indicação e orientações gerais sobre esses medicamentos, que devem ser dispensados sob receituário do tipo B (ANVISA, 2021).

Dentre os medicamentos autorizados, está o Sativex®, à base de *Cannabis* e usado majoritariamente para o tratamento de EM, sendo prontamente eficiente no controle das dores neuropáticas. Ele possui concentrações específicas de $\Delta 9$ -THC e CBD e está disponível em muitas drogarias, em forma de spray oral, flexibilizando e individualizando a dose, além de favorecer a absorção da mucosa oral (CHAKRAVARTI *et al.*, 2014; GIACOPPO *et al.*, 2014; IZZO *et al.*, 2009; MOURINHO, 2013; PAMPLONA, 2014)

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde pertencente a uma equipe multiprofissional, deve exercer, a princípio, suas competências em farmácia clínica, esclarecendo quaisquer dúvidas em relação ao uso desses medicamentos, quanto ao modo de uso, dosagem, além de investigar possíveis reações adversas advindas de interações com outros medicamentos e outras situações paralelas para, com isso, otimizar a adesão ao tratamento e evitar o surgimento de Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM). Ademais, o farmacêutico também deve atuar no âmbito do regime farmacoterapêutico, prestando assistência na presença de Resultados Negativos da Medicação (RNM), se houver, acompanhando a progressão geral do tratamento, de ponta a ponta (ERBAY, 2018)

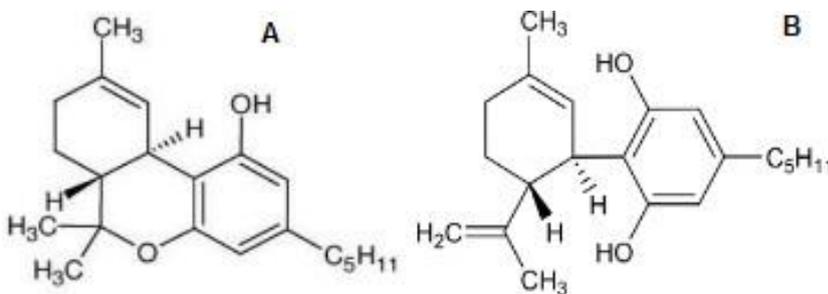
Um número significativo de pessoas, com esclerose múltipla, usa ou considera o uso de *Cannabis* para uma série de sintomas vivenciados. Estudos recentes indicaram que há uma ampla aceitação da *Cannabis* na comunidade de EM, com 20-60% dos diagnosticados fazendo uso de medicamentos à base dela (MOLEIRO, 2020).

2.5.2. Psicoativo

As propriedades psicoativas da *Cannabis* eram conhecidas pelos arianos (3.000-600 a. C.), que introduziram a planta aos citas, trácios e dácios, cujos “xamãs” queimavam flores de *Cannabis* para induzir ao transe. Os citas (2.000-1.400 a.C.) muitas vezes inalavam os vapores da fumaça das sementes de cânhamo, tanto como ritual quanto para recreação, conforme relatado por Heródoto (490–425 a.C.) (ZUARDI, 2006).

A química da *Cannabis* é complexa e contém um grande número de compostos ativos, muitos trabalhando no ‘Sistema Endocanabinoide’, localizados no sistema nervoso central e periférico. A planta da *Cannabis* contém em torno de 110 canabinoides, mas o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) cuja fórmula química é representada por $C_{21}H_{30}O_2$ (Figura 1) se faz o foco principal da investigação médica para o tratamento da esclerose múltipla, em conjunto com o Canabidiol (CBD). O THC tem efeitos psicoativos, como deficiências cognitivas, psicose, disforia e ansiedade, enquanto o CBD não é intoxicante e tem propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipsicóticas, além de poder combater vários efeitos colaterais indesejados do THC (MOLEIRO, 2020).

Figura 1: Estrutura química TCH (A) e CDB (B)



Fonte: Moleiro (2020).

A recuperação do fármaco é reduzida devido à adsorção de compostos de interesse em múltiplas superfícies. Muitos dos dados iniciais de canabinoides são baseados em canabinoides radiomarcados, produzindo medições altamente sensíveis, mas menos específicas, de analitos canabinoides individuais. Novas técnicas de extração e desenvolvimento de Espectrometria de Massa (MS), agora permitem a medição altamente sensível e específica de canabinoides em uma ampla variedade de matrizes biológicas, melhorando a capacidade de caracterizar a farmacocinética dos canabinoides (HUESTIS, 2007).

2.5.3. Farmacocinética

Segundo Grant (2018), a farmacocinética dos canabinoides abrange a absorção após diversas vias de administração e de diferentes formulações de drogas, distribuição do analito por todo o corpo, metabolismo pelo fígado e tecidos extra-hepáticos e eliminação nas fezes, urina, suor, fluido oral e cabelo. Os processos farmacocinéticos são dinâmicos, podem mudar ao longo do tempo, podendo ser afetados pela frequência e magnitude da exposição ao medicamento.

De acordo com Grant (2018), a via da administração do medicamento e a sua formulação podem determinar como será a taxa de absorção. Fumar, a principal via de administração da *Cannabis*, aplicada aos tratamentos das mais diversas doenças, fornece um método rápido e eficiente de entrega da droga dos pulmões ao cérebro, contribuindo para seu potencial de abuso. Efeitos prazerosos intensos e fortemente reforçadores podem ser produzidos devido à exposição quase imediata da droga ao Sistema Nervoso Central (SNC).

Já pelas vias aéreas, a biodisponibilidade após a rota do tabagismo foi relatada como 56% mais eficaz que outras formas, devido em parte à variabilidade intra e inter-sujeito na dinâmica do tabagismo, o que contribui para a incerteza na entrega da dose. O número, duração e espaçamento das inalações, tempo de retenção, volume de inalação ou topografia de fumar, influenciam muito o grau de exposição à droga. A expectativa de recompensa da droga também pode afetar a dinâmica do tabagismo. Autores observaram que os indivíduos foram capazes de mudar seu método de fumar cigarros de *Cannabis* para obter maiores concentrações plasmáticas de THC, quando esperavam receber a droga ativa em comparação com os cigarros placebo (GRANT, 2018).

Enquanto isso, o uso retal teve várias formulações de supositórios diferentes, que foram avaliadas em macacos para determinar a matriz que maximiza a biodisponibilidade e reduz o metabolismo de primeira passagem; THC-hemisuccinato forneceu a maior biodisponibilidade com um total 13,5%. Foram avaliadas as concentrações plasmáticas de THC em dois pacientes, que receberam supositórios de hemisuccinato de THC ou para espasticidade. O THC não se acumulou no sangue após doses diárias de 10 a 15 mg (RUSSEL *et al.*, 2018).

A administração retal de 2,5 a 5 mg de THC produziu concentrações plasmáticas máximas de 1,1 – 4,1 ng/ml em 2–8 h. A biodisponibilidade da via retal foi aproximadamente o dobro da via oral devido à maior absorção e menor metabolismo de primeira passagem (RUSSEL *et al.*, 2018).

A transcutânea é uma via de exposição aos canabinoides que evita o metabolismo de primeira passagem e melhora a biodisponibilidade do THC. Os canabinoides são altamente hidrofóbicos, tornando o transporte através da camada aquosa da pele a etapa limitante da taxa no processo de difusão. Estudos de difusão *in vitro* podem subestimar o fluxo transdérmico *in vivo* (RUSSEL *et al.*, 2018).

Após a aplicação de um adesivo dérmico, a concentração plasmática média de D8-THC no estado de equilíbrio foi de 4,4 ng/ml em 1,4h e foi mantida por pelo menos 48 h. As permeabilidades de CBD e CBN foram 10 vezes maiores do que para D8-THC. Estudos *in vivo* de administração transdérmica de drogas em cobaias, notaram a presença de quantidades significativas de metabólitos plasmáticos após a aplicação tópica de THC. Pesquisas adicionais estão planejadas com combinações de canabinoides em EtOH para aumentar a absorção de drogas (RUSSEL *et al.*, 2018).

Embora o THC não seja usado pela via intravenosa, pesquisas farmacodinâmicas e farmacocinéticas de canabinoides empregaram essa técnica. Recentemente, foi realizado um estudo com THC por via intravenosa para avaliar a associação entre canabinoides e psicose. O estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo investigou os efeitos comportamentais, cognitivos e endócrinos de 0,25 e 5 mg de THC em indivíduos saudáveis com histórico de exposição à *Cannabis*, mas nunca diagnosticados com transtorno de abuso de *Cannabis* (BAGGIO, 2014).

Após 10 min, as concentrações plasmáticas de THC foram 8287,4 e 119,2166,5 ng/ml para doses intravenosas de 2,5 e 5,0 mg, nessa ordem; as respectivas concentrações de THC-COOH foram 43,826,1 e 81,947 ng/ml. Alguns indivíduos se retiraram do estudo devido à paranoia aguda (1), pânico (1), hipotensão (2), retirada do consentimento em razão de aversão aos efeitos do THC (3) e outros problemas (2) (BAGGIO, 2014).

O THC produziu sintomas positivos e negativos, semelhantes à esquizofrenia e euforia, além de alterar aspectos da função cognitiva. As concentrações plasmáticas de cortisol não foram afetadas. O THC produziu uma ampla gama de sintomas transitórios, comportamentos e déficits cognitivos em indivíduos saudáveis que se assemelhavam a psicoses endógenas. Os pesquisadores sugeriram que a função do receptor de canabinoides no cérebro pode ser um fator importante na fisiopatologia dos distúrbios psicóticos (BAGGIO, 2014).

Segundo Baggio (2014), tais testes levaram a conclusão de que a administração da *Cannabis* pelas vias aéreas ainda é o método mais indicado no caso da EM, mas que mais pesquisas precisam ser desenvolvidas.

2.5.4 Farmacodinâmica

Os receptores canabinoides, a depender do tipo, produzem dois efeitos gerais possíveis: inibição da atividade das adenilato-ciclases e estimular a atividade das MAP quinase. Os receptores CB1 são expressos predominantemente no Sistema Nervoso Central (SNC), nos neurônios pré-sinápticos e, minimamente, no Sistema Nervoso Periférico (SNP). A modulação dos CB1 se dá pela inibição dos canais de Ca^{2+} ativados por voltagem e estimulação dos canais de K^+ . Sua função base está na transdução de estímulos extracelulares em sinais intracelulares. Já os receptores CB2, estão localizados em células associadas ao sistema imunológico e hematopoiese. O THC, ao estimular estes receptores, produz um fenótipo imunossupressor (FRACISCHETTI *et al.*, 2006; GODOY-MATOS *et al.*, 2006)

O CB1 é mais expresso no SNC em áreas associadas ao controle da dor, assim como, no cerebelo, hipocampo, nervos periféricos, gânglio da raiz dorsal e junção neuromuscular. A estimulação de CB1 diminui a liberação de neurotransmissores, afetando vias nociceptivas, memória, atividade psíquica e controle motor (DE MORAIS CURY; DA SILVA; NASCIMENTO, 2020).

Os receptores CB2 são expressos em células do sistema imunológico como os macrófagos, neutrófilos e linfócitos, o que demonstra parte da atividade anti-inflamatória dos canabinoides, que também podem estimular outros receptores, como os receptores opioides e serotoninérgicos. Os THC têm alta afinidade com o receptor CB1, o que explica suas ações na atividade psíquica, incluindo uma mudança no humor e na consciência. Em contraste, o CBD tem pouca afinidade pelos receptores CB1 e CB2 e pode assumir um papel antagônico ao competir com eles na presença de THC, diminuindo sua potência. O principal efeito do CBD é nos receptores não canabinoides, incluindo canais iônicos (DE MORAIS CURY; DA SILVA; NASCIMENTO, 2020).

2.5.5 Efeitos adversos

O uso da *Cannabis* na EM, começou como um tratamento sintomático complementar, especialmente para aqueles sintomas não totalmente controlados por terapia padrão. Vários pacientes admitem o uso recorrente de produtos derivados da *Cannabis* (PDC) para aliviar sintomas como espasticidade, dor, insônia, ansiedade, ataxia e tremor (SILVA, 2020).

Alguns efeitos colaterais relatados foram esquecimento e falta de atenção. Curiosamente, 35% desses usuários nunca haviam tentado medicamentos sintomáticos (tratamentos exclusivos para sintomas), enquanto, 56% haviam tentado anteriormente apenas uma terapia padrão. Os motivos dessa busca por tratamentos alternativos ainda não são claros e, portanto, esse comportamento deve ser estudado (DE MORAIS CURY; DA SILVA; NASCIMENTO, 2020).

3. METODOLOGIA

Realizou-se um estudo descritivo explorativo, sobre o uso terapêutico da *Cannabis* na esclerose múltipla, com base em dados extraídos de artigos científicos, trabalhos acadêmicos, livros eletrônicos, selecionados nas bases de dados como Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Google Scholar, Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Portal do Capes.

Para sustentar a base pelos artigos, trabalhos científicos e livros eletrônicos, foram utilizados os termos: *Cannabis*, canabinoides, esclerose múltipla, tratamento, atuação farmacêutica, efeitos adversos e mecanismo de ação, a pesquisa foi realizada nos idiomas português e inglês.

As pesquisas foram feitas pelos escritores de forma individual nos depositórios de conhecimentos apresentados, para maximizar e afinar a triagem foi usado o cruzamento dos descritores entre si com ajuda do termo booleano “e/AND” e suas combinações em português e inglês, pois assim foi alcançada uma seleção mais refinada dos artigos.

De primeiro momento, os artigos, trabalhos acadêmicos e livros científicos foram escolhidos a partir dos títulos em português ou inglês, em que mostravam que ter clara ligação com o tema do trabalho. Assim, foram reclassificados atendendo aos parâmetros de inclusão de possuir resumo em português ou inglês, estar disponível em completo para leitura, ter sido publicado entre 1999 a 2021 e possuir nítida indicação de autoria.

Para os critérios de exclusão, foram eliminados aqueles que não estavam disponíveis em sua totalidade para leitura, fora do período proposto e os que não estavam relacionados com o tema. As informações retiradas dos artigos científicos, trabalhos acadêmicos e livros eletrônicos relacionados com o tema do trabalho executados de maneira descritiva e qualitativa, o que possibilitou observar, retratar, classificar os resultados e argumentar sobre o tema pesquisado nessa revisão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Cannabis é uma planta psicoativa que contém vários componentes, dos quais 104 canabinoides já foram identificados, sendo que dois deles são objetos de investigação científica devido suas propriedades farmacológicas, o Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) e canabidiol (CBD) (ROBINSON, 1999).

A potência da *Cannabis* é avaliada principalmente de acordo com a concentração de THC de uma amostra. Esse é o canabinoide psicoativo primário da *Cannabis*. Os efeitos adversos após o uso agudo ou regular da *Cannabis* apresentam uma relação direta com as concentrações de THC na amostra (ROBINSON, 1999).

Segundo Russel (2018), a *Cannabis* é uma erva versátil da qual é possível produzir uma variedade de preparações medicinais com propriedades farmacológicas distintas, dependendo do conteúdo de canabinoides e de outros fitoquímicos presentes, muitos dos quais possuem efeitos sinérgicos.

O canabinoide vegetal mais conhecido o THC, principal psicoativo agente na *Cannabis*, é um poderoso analgésico, relaxante muscular e antináusea, entre inúmeros outros efeitos já encontrados nessa substância. Por esse motivo, a *Cannabis* tem sido utilizada no combate à esclerose múltipla, uma doença inflamatória, na qual as bainhas de mielina das células nervosas são danificadas no cérebro e na medula espinhal (ZUARDI, 2006).

Na EM, o corpo ataca erroneamente o material protetor ao redor dos neurônios (axônios) do cérebro e da medula espinhal, causando sintomas como fadiga, dificuldade para caminhar, dormência ou formigamento, espasticidade, fraqueza, problemas de visão, tontura, problemas de bexiga, problemas sexuais, problemas intestinais, dor e coceira, alterações cognitivas, alterações emocionais, depressão, problemas de fala, entre outros. Entretanto, a compreensão da EM progrediu muito e essa compreensão levou, em parte, ao tratamento mais eficaz da doença, especialmente nos estágios de recaída e inflamação (BERBARDES, 2018).

Estudos recentes indicaram que há uma ampla aceitação da *Cannabis* na comunidade de EM, com 20–60% dos diagnosticados usando a *Cannabis*. No Brasil, o Sativex® tem sido amplamente usado como um dos principais medicamentos no tratamento da doença, pois, além de contribuir significativamente no controle das dores neuropáticas, o medicamento obteve boa adesão dos pacientes, em torno de 47%, após 4 semanas, o que otimiza consideravelmente o tratamento de paciente acometidos pela EM, bem como, em outros pacientes acometidos por dores crônicas incuráveis de outra natureza (BARNES, 2006; NOVOTNA *et al.*, 2011).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As preparações à base de *Cannabis*, estão prestes a se tornarem uma opção aceita pela medicina convencional, com amplo apoio de modelos pré-clínicos, depoimentos de pacientes e, mais recentemente, ensaios clínicos em humanos. No entanto, vários fatores regulatórios, botânicos e farmacológicos desafiam a coleta e interpretação de dados clínicos sobre a eficácia das terapias com canabinoides. A compreensão da dosagem ideal e do método de entrega de canabinoides, de um indivíduo para várias doenças, ainda está emergindo e deve ser guiada por dados observacionais e experimentais. Os pesquisadores clínicos podem superar os desafios inerentes à terapêutica com canabinoides e ajudar a elucidar soluções para uma ampla variedade de desafios de saúde.

Os efeitos terapêuticos dos canabinoides são utilizados no tratamento da dor neuropática, oncológica e sintomática da esclerose múltipla, em pacientes que não respondem aos tratamentos usuais, assim como, epilepsia e espasticidade relacionada à esclerose múltipla.

A *Cannabis* administrada por via oral (ou retal) é usada em pacientes em fase terminal, pois é considerada uma droga antissufriemento verdadeiramente útil. Canabinoides como Δ^9 -tetrahydrocannabinol são encontrados naturalmente na planta *Cannabis sativa*.

Alguns compostos como nabilona, rimonabant e levonantradol já foram sintetizados, os quais fazem parte do sistema endocanabinóide e participam da regulação da atividade motora, aprendizagem, memória e nocicepção.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), embora precise enfrentar resistência do senso popular em relação à maconha, aprovou três produtos à base da *Cannabis*, sendo eles: Canabidiol Greencare 23,75 mg/mL, Canabidiol Aura Pharma 50mg/mL e Canabidiol Belcher 150 mg/mL. Esses três medicamentos serão comercializados com concentração limite de 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC), com apresentação obrigatória de receita médica do tipo B.

Dos principais liberados em território nacional, o Sativex® é ainda um dos mais utilizados, graças aos bons resultados em termos de eficiência no tratamento, boa adesão dos pacientes e dos resultados clínicos.

O progresso das pesquisas científicas tem permitido a identificação de alvos moleculares ativados ou inibidos por essas substâncias, alvos que fazem parte do sistema canabinoide endógeno de comunicação intercelular, especialmente ativo no SNC e que, como tantos outros sistemas, é passível de manipulação farmacológica.

A biotecnologia de cultura de tecidos in vitro pode ser projetada como uma ferramenta eficiente para produzir canabinoides de forma segura. Em vários países, o debate sobre o uso da *Cannabis* está centrado em seu uso medicinal, dessa forma, muitas iniciativas estão em operação ou reconhecem e estabelecem sua eficácia e segurança em algumas doenças, como a tão mencionada neste trabalho.

Isto posto, faz-se necessário lançar um olhar especial para o uso dos medicamentos à base da *Cannabis*, pois podem ampliar e diversificar o rol de tratamentos para diversas doenças, incluindo, como verificado neste trabalho, a EM.

6. REFERÊNCIAS

ANDRADE, Patricia Semionato. **Desempenho cognitivo de pacientes com esclerose múltipla: influência de sintomas depressivos**. 2018.

AZEVEDO, Maria Teresa Quitério. **Avaliação do impacto da fadiga nas atividades de vida diária em indivíduos com esclerose múltipla**. 2015. Tese de Doutorado.

BAGGIO, Stéphanie et al. Routes of administration of Cannabis used for nonmedical purposes and associations with patterns of drug use. **Journal of Adolescent Health**, v. 54, n. 2, p. 235- 240, 2014.

BARNES, M. P. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 7, n. 5, p. 607-615, 2006.

BERNARDES, Nicole Blanco et al. Diagnóstico da esclerose múltipla por imagem. **ID on line. Revista de psicologia**, v. 12, n. 42, p. 1191-1202, 2018.

BIENES, Gabriel; OLIVEIRA, Enedina Maria Lobato; BICHUETTI, Denis Bernardi. Esclerose Múltipla. **RBM rev. bras. med**, p. 49-59, 2015.

CHAKRAVARTI, B.; RAVI, J.; e GANJU, R. K. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. **Oncotarget**, v. 5, n. 15, p. 1-21, 2014.

CUNHA, Eliana Tomomi Shimabukuro. **Relação entre Esclerose Múltipla e infecções fúngicas orais**. 2019.

DA SILVA, Geovana Gonçalves. ESCLEROSE MÚLTIPLA. **Revista Científica**, v. 1, n. 1, 2021.

DE LIMA, Amanda Alves; ALEXANDRE, Ueslane Coelho; SANTOS, Jânio Sousa. O uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e46101219829-e46101219829, 2021.

DE MORAIS CURY, Rafael; DA SILVA, Elton Gomes; NASCIMENTO, Francisney Pinto. O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da cannabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Iniciação Científica**, v. 7, n. 2, p. 148-170, 2020.

DIAS, Andreia Martins. **Esclerose múltipla: do diagnóstico à terapêutica**. 2015. Tese de Doutorado.

ERBAY, O.; YESILBALKAN, O.U.; YUCEYAR, N. Factors Affecting the Adherence to DMT in patients with MS. **Journal of Neuroscience Nursing**, 2018.

FESTUGATO, Natália. **Contribuições da ressonância magnética para auxílio ao diagnóstico de esclerose múltipla**. 2019.

FONTES, Costa Costa Costa; DE ARRUDA SOUZA, Thiago. Esclerose múltipla: diagnóstico por imagem e achados laboratoriais. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 30, p. 197, 2016.

FRANCISCHETTI, Emilio Antonio. et al. O Sistema Endocanabinóide: Nova Perspectiva no Controle de Fatores de Risco Cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Scielo, p. 2, 2006.

FRAZÃO, Maria Auxiliadora Monteiro et al. Diplopia como primeiro sintoma de esclerose múltipla. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 74, p. 73-75, 2015.

GIACOPPO, S.; MANDOLINO, G.; GALUPPO, M.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. **Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases**. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 18781-18816, 2014.

GODINHO, Cristiana Sofia Ribeiro. **Esclerose Múltipla: Causas, Sintomas e Tratamento**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

GODOY-MATOS, Amélio F. de. et al. O Sistema Endocanabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Scielo, p. 2, 2006.

GRANT, Kimberly S. et al. Cannabis use during pregnancy: pharmacokinetics and effects on child development. **Pharmacology & therapeutics**, v. 182, p. 133-151, 2018.

HUESTIS, Marilyn A. Human cannabinoid pharmacokinetics. **Chemistry & biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1770, 2007.

IZZO, A. A.; SHARKEY, K. A. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. **Pharmacol Therapeutics**, v. 126, n. 1, p. 21-38, 2010.

MOLEIRO, Gabriela dos Reis. **Cannabis Sativa: Uso Terapêutico, Legislação e Comercialização**. 2020. Tese de Doutorado.

MORAES, Lenira. **Análise da Associação de Esclerose Múltipla e Infecção por Chlamydia Pneumoniae**. 2004.

MOTA, Ana Marta Barreto. **Disfunção Sexual na Esclerose Múltipla**. 2015. Tese de Doutorado.

MOURINHO, Mónica; BRANCO, Castelo. **Cannabis e Canabinóides: Uma terapia complementar no controle sintomático de doentes, em cuidados paliativos**. 2013.

NASCIMENTO, Kawany Santos do et al. **Modelos animais para estudo de Esclerose Múltipla**. 2020.

NEGREIROS, André Augusto Lemos Vidal de et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla na cidade de João Pessoa, Paraíba, Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, p. 741-745, 2015.

NOGUEIRA, Raquel Araújo et al. A Vitamina D e Desempenho Imunológico: Uma Perspectiva Dentro da Esclerose Múltipla. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e246101522575-e246101522575, 2021.

NOVOTNA, A., MARES, J., RATCLIFFE, S., NOVAKOVA, I., VACHOVA, M., ZAPLETALOVA, O., GROUP, S. S. **A randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis**, 2011. Disponível em: <<http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x>>. Acesso em: 15 março. 2016.

PAMPLONA, F. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis? **Revista Da Biologia**, v. 13, n. 1, p. 28-35, 2014.

PARANHOS, Alice Ferreira. **A Importância do Farmacêutico na Administração de Medicamentos**. 2013.

ROBINSON, Rowan. **O Grande Livro da Cannabis**. Zahar, 1999.

RODRIGUES, Bibiana Raquel Silva. **Fatores Prognósticos da Esclerose Múltipla**. Tese de Doutorado. 2019.

RUSSELL, Cayley et al. Routes of administration for Cannabis use—basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis. **International Journal of Drug Policy**, v. 52, p. 87-96, 2018.

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.

SILVA, Ana Carla Souza. **Derivados da Cannabis Sativa no Tratamento da Dor Crônica**. 2021.

SILVA, Valdete Mota et al. Esclerose Múltipla: Imunopatologia, Diagnóstico e Tratamento - Artigo de revisão. **Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente**, v. 2, n. 3, p. 81-90, 2014.

SPEM. Sociedade Portuguesa. **Esclerose Múltipla, O que é a Esclerose Múltipla**. Lisboa: SPEM, 2018.

TILBERY, Charles Peter et al. Recomendações quanto ao uso de drogas imunomoduladoras na esclerose múltipla: o consenso do BCTRIMS. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 58, p. 769-776, 2000.

VALADO, Ana Maria de Figueiredo. **Marcadores biológicos na esclerose múltipla: relevância no prognóstico e terapêutica**, 2018. Tese de Doutorado. 00500: Universidade de Coimbra.

ZUARDI, Antonio Waldo. History of Cannabis as a medicine: a review. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 28, p. 153-157, 2006.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO

Eu Renato Menezes Blanco RA 29466

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO (x)

NÃO AUTORIZAÇÃO ()

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: O uso Terapêutico de Cannabis na esclerose Múltipla.

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Danielle Silva Araújo

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: Formação . Modalidade afim _____

Wendemberg do Nascimento
Assinatura do representante do grupo

Danielle Silva Araújo
Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.

Goiânia, 28 de Julho de 2022