




POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CANNABINOIDES NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABINOIDS IN MULTIPLE SCLEROSIS

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

 <https://doi.org/10.56238/levv17n61-004>

Data de submissão: 02/05/2026

Data de publicação: 02/06/2026

Lívia Ferreira Nunes

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Instituto de Ensino Superior de Brasília (IESB)

Ricardo Ferreira Nunes

Professor Doutor de Farmácia

Instituição: Instituto de Ensino Superior de Brasília (IESB)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa crônica caracterizada por desmielinização e dano axonal, sendo uma das principais causas de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens. Diante das limitações dos tratamentos convencionais, os canabinoides, como THC e CBD, surgem como alternativa terapêutica por interagirem com o sistema endocanabinoide (ECB), modulando a neuroinflamação por meio dos receptores CB1 e CB2. O objetivo deste trabalho é analisar criticamente a eficácia dos canabinoides no manejo da doença, discutindo os impactos dessa modulação nos processos inflamatórios e as perspectivas terapêuticas futuras. **METODOLOGIA:** O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura realizada na base de dados Pubmed. A busca fundamentou-se em descritores MeSH/DeCS e termos livres, incluindo “Multiple Sclerosis” e “Cannabinoids”, sem restrição de idioma para artigos publicados entre 2021 e 2026. **RESULTADOS:** Após a triagem e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 13 artigos foram selecionados entre os 452 estudos iniciais para compor o corpus de análise. Os dados foram sistematizados em um quadro síntese organizado de forma cronológica. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Os canabinoides, especialmente o nabiximols, demonstraram eficácia no controle da espasticidade e potencial neuroprotetor em pacientes com EM. O uso terapêutico supervisionado apresentou perfil de segurança favorável, com efeitos adversos leves e ausência de prejuízo cognitivo significativo. Conclui-se que a farmacogenética pode contribuir para otimizar a terapêutica e ampliar a segurança clínica a longo prazo.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Canabinoides. Canabidiol. Tetraidrocanabinol. Sistema Endocanabinoide. Terapia Medicamentosa.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurodegenerative disease characterized by demyelination and axonal damage, being one of the main causes of non-traumatic neurological disability in young adults. Given the limitations of conventional treatments, cannabinoids, such as THC and CBD, emerge as a therapeutic alternative by interacting with the endocannabinoid system

(ECB), modulating neuroinflammation through CB1 and CB2 receptors. The objective of this work is to critically analyze the efficacy of cannabinoids in the management of the disease, discussing the impacts of this modulation on inflammatory processes and future therapeutic perspectives. **METHODOLOGY:** This study consists of an integrative literature review conducted in the PubMed database. The search was based on MeSH/DeCS descriptors and free terms, including "Multiple Sclerosis" and "Cannabinoids," without language restriction for articles published between 2021 and 2026. **RESULTS:** After screening and applying the inclusion and exclusion criteria, 13 articles were selected from the initial 452 studies to compose the corpus of analysis. The data were systematized in a summary table organized chronologically. **FINAL CONSIDERATIONS:** Cannabinoids, especially nabiximols, demonstrated efficacy in controlling spasticity and neuroprotective potential in patients with MS. Supervised therapeutic use presented a favorable safety profile, with mild adverse effects and absence of significant cognitive impairment. It is concluded that pharmacogenetics can contribute to optimizing therapy and increasing long-term clinical safety.

Keywords: Multiple Sclerosis. Cannabinoids. Cannabidiol. Tetrahydrocannabinol. Endocannabinoid System. Drug Therapy.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa crónica caracterizada por desmielinización y daño axonal, siendo una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Dadas las limitaciones de los tratamientos convencionales, los cannabinoides, como el THC y el CBD, emergen como una alternativa terapéutica al interactuar con el sistema endocannabinoide (SEC), modulando la neuroinflamación a través de los receptores CB1 y CB2. El objetivo de este trabajo es analizar críticamente la eficacia de los cannabinoides en el manejo de la enfermedad, discutiendo los impactos de esta modulación en los procesos inflamatorios y las futuras perspectivas terapéuticas. **METODOLOGÍA:** Este estudio consiste en una revisión integradora de la literatura realizada en la base de datos PubMed. La búsqueda se basó en descriptores MeSH/DeCS y términos libres, incluyendo "Esclerosis Múltiple" y "Cannabinoides", sin restricción de idioma, para artículos publicados entre 2021 y 2026. **RESULTADOS:** Tras el cribado y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 13 artículos de los 452 estudios iniciales para conformar el corpus de análisis. Los datos se sistematizaron en una tabla resumen organizada cronológicamente. **CONSIDERACIONES FINALES:** Los cannabinoides, especialmente los nabiximoles, demostraron eficacia en el control de la espasticidad y potencial neuroprotector en pacientes con EM. El uso terapéutico supervisado presentó un perfil de seguridad favorable, con efectos adversos leves y ausencia de deterioro cognitivo significativo. Se concluye que la farmacogenética puede contribuir a optimizar la terapia y aumentar la seguridad clínica a largo plazo.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple. Cannabinoides. Cannabidiol. Tetrahydrocannabinol. Sistema Endocannabinoide. Farmacoterapia.

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa crônica caracterizada por desmielinização, inflamação e dano axonal progressivo. É uma das principais causas de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens, com fisiopatologia baseada em uma resposta autoimune contra a bainha de mielina no Sistema Nervoso Central (SNC) (Nouh; Kamal; Abdelnaser, 2023).

Estima-se que 2,8 milhões de pessoas vivam com a doença no mundo, especialmente mulheres entre 20 e 40 anos. Por atingir indivíduos em plena fase produtiva, a EM gera impacto severos na qualidade de vida e na condição socioeconômica global, consolidando-se como um relevante problema de saúde pública (Montague *et al.*, 2025).

Embora associada à substância branca, evidências indicam que a EM também promove neurodegeneração na substância cinzenta. Esse processo resulta em declínio cognitivo e fadiga precoce. A infiltração de células imunes e a liberação de citocinas criam um microambiente citotóxico que culmina na morte de oligodendrócitos e incapacidade funcional permanente (Montague *et al.*, 2025; Nouh; Kamal; Abdelnaser, 2023).

As terapias modificadoras da doença (TMD) focam na redução de recaídas, mas o controle das formas progressivas ainda é um desafio. Sintomas como espasticidade, dor neuropática e distúrbios do sono frequentemente resistem aos tratamentos convencionais, limitando drasticamente a autonomia do paciente (Zertal *et al.*, 2024).

Nesse contexto, os tratamentos sintomáticos tradicionais possuem limitações. O uso prolongado de analgésicos e relaxantes musculares pode causar sedação excessiva, tolerância e toxicidade orgânica, dificultando a adesão terapêutica a longo prazo e a efetividade clínica (Montague *et al.*, 2025; Nouh; Kamal; Abdelnaser, 2023).

Diante dessa lacuna, os canabinoides surgem como alternativa por interagirem com o sistema endocanabinoide (ECB). O sistema ECB regula a homeostase neural, modulando a neuroinflamação e a excitotoxicidade glutamatérgica através dos receptores canabinoide tipo 1 (CB1) e o tipo 2 (CB2) (Filippini *et al.*, 2022; Teixeira, 2025). Além do controle sintomático, estudos recentes investigam o possível papel neuroprotetor dos canabinoides na progressão da EM, especialmente devido à sua capacidade de modular processos inflamatórios e mecanismos relacionados ao dano neuronal (Sampaio *et al.*, 2024).

A *Cannabis sativa* Linnaeus destaca-se pelo Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), com propriedades analgésicas e antiespásticas, e pelo canabidiol (CBD), que possui anti-inflamatório e neuroprotetor sem efeitos psicoativos intensos. Apesar do uso milenar, a pesquisa científica foi restringida por décadas devido a barreiras proibicionistas e estigma social (Jones E; Vlachou S, 2020; Teixeira, 2025).

Recentemente, formulações padronizadas como o nabiximols (comercialmente conhecido como Sativex®) demonstraram eficácia no controle de sintomas em pacientes refratários. O

medicamento consiste em um spray oromucosal composto por THC e CBD em proporção aproximada de 1:1, desenvolvido para modular a espasticidade e a dor neuropática na EM (Chan; Silván, 2022; Kleiner *et al.*, 2023; Nicholas *et al.*, 2023). Contudo, ainda persistem desafios relevantes, como a variabilidade farmacocinética interindividual e a necessidade de evidências mais robustas acerca da segurança em longo prazo (Hansen *et al.*, 2024; Sampaio *et al.*, 2024).

Esta revisão analisa criticamente a eficácia dos canabinoides no manejo da EM, enfatizando os mecanismos do THC e CBD. O objetivo é discutir os impactos dessa modulação nos processos inflamatórios e as perspectivas terapêuticas futuras relacionadas ao uso de canabinoides na EM.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, conduzida entre agosto de 2025 e maio de 2026. O levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados Pubmed Central, sem restrição de idioma, incluindo artigos com textos completos gratuitos publicados entre os anos de 2021 a 2026.

A estratégia de busca fundamentou-se em Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), correspondentes ao Medical Subject Headings (MeSH), além de termos livres, incluindo: “Multiple Sclerosis”, “Cannabinoids”, “Cannabidiol”, “Tetrahydrocannabinol”, “Endocannabinoid System” e “Drug Therapy”. Esses termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, visando ampliar a abrangência e especificidade do levantamento bibliográfico.

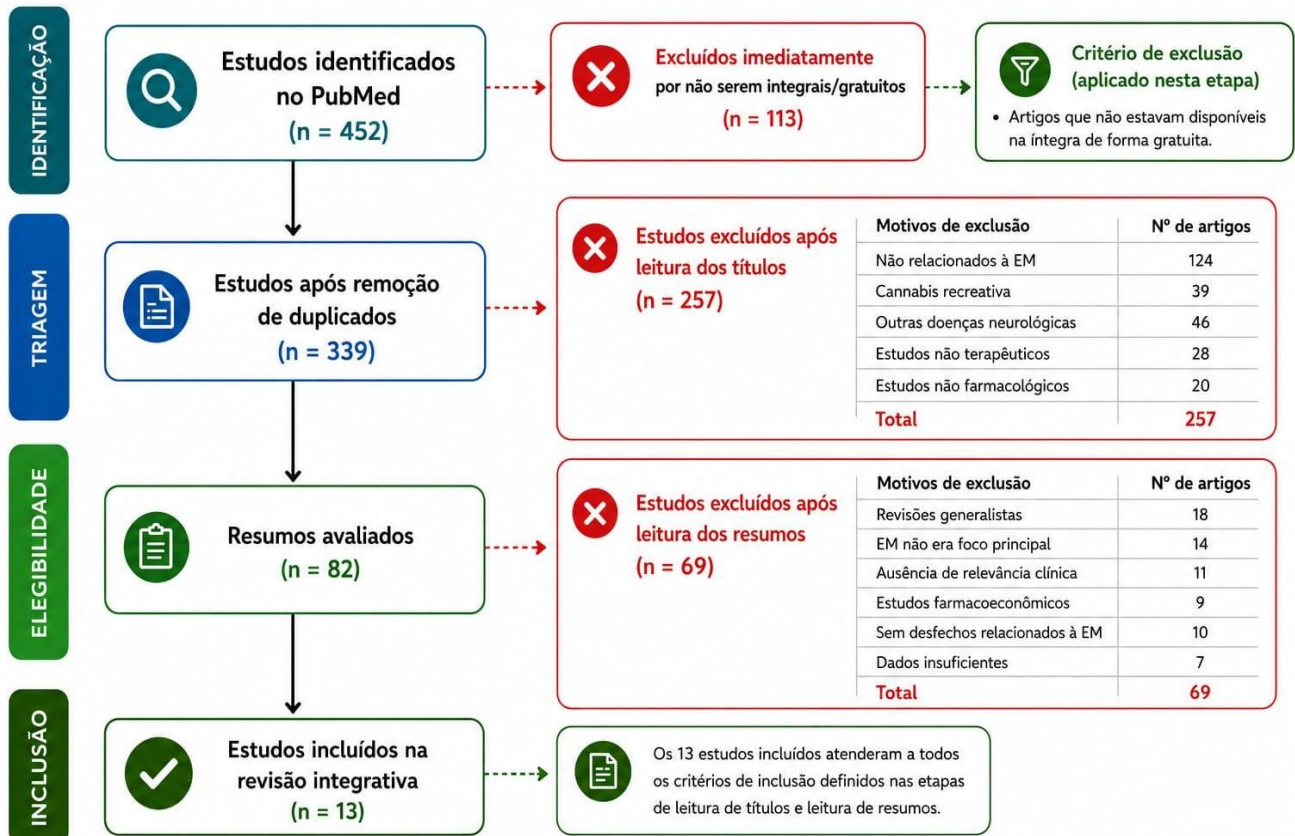
Os critérios de inclusão contemplaram estudos que abordavam a relação direta entre a EM e o uso de canabinoides, incluindo CBD, THC, nabiximols e derivados, com foco em desfechos clínicos como espasticidade, dor neuropática, qualidade do sono e cognição. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes clínicas.

Foram excluídos estudos que não tratavam especificamente da EM, pesquisas pré-clínicas sem potencial translacional imediato, protocolos sem resultados publicados, artigos duplicados e trabalhos voltados a aspectos não terapêuticos, como regulamentação e cultivo da planta.

3 RESULTADOS

A partir das buscas estruturadas realizadas na base de dados consultada, foram identificados 452 estudos iniciais. Após o processo de triagem e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 13 artigos foram selecionados para compor o corpus de análise desta revisão (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma de seleção de artigos para a revisão.



Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

Com a definição do corpus final, as informações referentes ao título, autores, ano de publicação, delineamento do estudo, objetivos e principais desfechos foram sistematizadas em um quadro síntese (Quadro 1). Os dados foram organizados em ordem cronológica, do estudo mais antigo ao mais recente, visando facilitar a compreensão da evolução temporal da temática.

Quadro 1- Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa segundo título, autores, ano de publicação, tipo de estudo, objetivos e principais resultados.

TÍTULOS	AUTORES	ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS
<i>Evidence-based management of multiple sclerosis spasticity with nabiximols oromucosal spray in clinical practice: a 10-year recap</i>	Chan; Vila Silván	2022	Revisão narrativa da literatura	Revisar as evidências acumuladas em 10 anos de uso clínico do nabiximols no manejo da espasticidade relacionada à EM.	Estudos clínicos e evidências de prática real demonstraram melhora clinicamente significativa da espasticidade em pacientes respondedores ao nabiximols, com manutenção do perfil de segurança ao longo de 10 anos.
<i>Effects of Sativex® on cognitive function in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis</i>	Dykukha et al.	2022	Revisão sistemática e meta-análise	Avaliar os efeitos do Sativex®/nabiximols sobre a função cognitiva de pacientes com EM.	Não houve evidência consistente de prejuízo cognitivo associado ao uso terapêutico do nabiximols quando utilizado conforme indicação clínica.
<i>Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis</i>	Filippini et al.	2022	Revisão sistemática Cochrane	Avaliar os benefícios e os riscos dos canabinoides no tratamento sintomático de adultos com EM.	O nabiximols provavelmente reduz a espasticidade em curto prazo; entretanto, os efeitos sobre dor neuropática e qualidade de vida permaneceram incertos, além do aumento de eventos adversos.
<i>Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice</i>	Paes-Colli et al.	2022	Revisão narrativa da literatura	Revisar o potencial terapêutico dos fitocanabinoides e produtos à base de cannabis em doenças neurodegenerativas, incluindo a EM.	Os autores destacaram propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, imunomoduladoras e neuroprotetoras dos canabinoides, sugerindo potencial terapêutico na EM e em outras doenças neurodegenerativas.
<i>Nabiximols is Efficient as Add-On Treatment for Patients with Multiple Sclerosis Spasticity Refractory to Standard Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials</i>	Kleiner et al.	2023	Revisão sistemática e meta-análise	Avaliar a eficácia do nabiximols como terapia adjuvante em pacientes com espasticidade relacionada à esclerose múltipla (EM) refratária ao tratamento convencional.	A meta-análise demonstrou que o nabiximols foi superior ao placebo na redução da espasticidade (<i>Odds Ratio</i> (OR) = 2,41; Intervalo de Confiança (IC) 95%: 1,39-4,18; <i>p</i> = 0,01), com benefício evidenciado principalmente em pacientes refratários aos antiespásticos convencionais.
<i>Efficacy of nabiximols oromucosal spray on spasticity in people with multiple sclerosis: Treatment effects on Spasticity Numeric Rating Scale, muscle spasm count, and spastic muscle tone in two randomized clinical trials</i>	Nicholas et al.	2023	Ensaio clínico randomizado	Avaliar os efeitos do nabiximols sobre a escala numérica de espasticidade (NRS), contagem de espasmos musculares e tônus muscular em pacientes com EM.	O nabiximols promoveu melhora significativa nos escores de NRS e redução dos espasmos musculares, enquanto os efeitos sobre o tônus muscular foram mais discretos.
<i>A post hoc evaluation of the shift in spasticity category in individuals with multiple sclerosis-related spasticity treated with nabiximols</i>	Chisari et al.	2023	Análise post hoc de ensaio clínico	Avaliar mudanças na gravidade da espasticidade em pacientes com EM tratados com nabiximols.	Pacientes tratados com nabiximols apresentaram maior probabilidade de migrar de categorias graves para formas mais leves de espasticidade em comparação ao placebo.

<i>Cannabis-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity: A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial</i>	Hansen et al.	2023	Ensaio clínico randomizado multicêntrico placebo-controlado	Avaliar os efeitos de THC, CBD e da combinação THC/CBD sobre dor neuropática e espasticidade em pacientes com EM ou lesão medular.	Não foram observadas diferenças significativas entre THC, CBD, THC/CBD e placebo na melhora da dor neuropática ou da espasticidade.
<i>Balancing risks and benefits of cannabis use: Umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies</i>	Solmi et al.	2023	Revisão guarda-chuva (umbrella review)	Avaliar a credibilidade e a certeza das evidências sobre benefícios e riscos da cannabis e dos canabinoides em diferentes condições clínicas.	Medicamentos à base de cannabis demonstraram benefício em EM, dor crônica e cuidados paliativos, porém foram associados ao aumento de eventos adversos neurológicos, gastrointestinais e psiquiátricos.
<i>Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabis-based medicine in a patient population included in a randomized, placebo-controlled, clinical trial</i>	Hansen et al.	2024	Ensaio clínico randomizado placebo-controlado	Avaliar parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos de medicamentos à base de cannabis em pacientes incluídos em ensaio clínico randomizado placebo-controlado.	Observou-se elevada variabilidade interindividual na farmacocinética de THC/CBD, com efeitos farmacodinâmicos limitados e heterogêneos sobre dor e espasticidade.
<i>Cannabinoids for spasticity in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis</i>	Azadvari et al.	2024	Revisão sistemática e meta-análise	Avaliar a eficácia dos canabinoides no controle da espasticidade relacionada à EM.	A meta-análise demonstrou redução significativa da espasticidade, principalmente nos escores de NRS, sendo o nabiximols a formulação mais frequentemente utilizada.
<i>Charting the therapeutic landscape: a comprehensive evidence map on medical cannabis for health outcomes</i>	Montagner et al.	2024	Evidence map	Mapear as evidências clínicas sobre cannabis medicinal em diferentes desfechos de saúde.	A espasticidade muscular, incluindo a relacionada à EM, esteve entre os desfechos com evidência positiva ou potencialmente positiva para o uso de cannabis medicinal.
<i>Evaluating Vaporized Cannabinoid Therapy in Multiple Sclerosis: Findings from a Prospective Single-Center Clinical Study</i>	Stavrogianni et al.	2025	Estudo prospectivo observacional	Avaliar os efeitos da terapia vaporizada com CBD/THC em pacientes com EM.	Houve melhora significativa da espasticidade e da função urinária, além de discreta melhora nos escores da Expanded Disability Status Scale (EDSS) ao longo de seis meses de acompanhamento, embora o estudo não tenha incluído um grupo controle.

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

4 DISCUSSÃO

4.1 EFICÁCIA DOS CANABINOIDES NO CONTROLE DA ESPASTICIDADE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A espasticidade representa uma das manifestações neurológicas mais incapacitantes da EM, sendo consequência da desmielinização progressiva e da interrupção das vias motoras descendentes, o que promove hiperexcitabilidade neuronal e aumento persistente do tônus muscular. Nesse contexto, conforme descrito por Paes-Colli *et al.*, (2022) o sistema ECB desempenha importante função moduladora da neurotransmissão, principalmente por meio dos receptores CB1 e CB2, os quais participam da regulação de vias relacionadas à excitabilidade neuronal, inflamação e controle motor. Dessa forma, esses mecanismos fisiopatológicos sustentam a utilização terapêutica dos canabinoides no manejo sintomático da espasticidade associada à EM.

Os estudos incluídos nesta revisão demonstraram resultados favoráveis ao uso de canabinoides no manejo da espasticidade associada à EM, sobretudo em relação ao nabiximols, formulação composta por THC e CBD em proporção equilibrada, conforme sintetizado no Quadro 2. Chan; Silván, (2022) relataram que evidências acumuladas ao longo de dez anos de prática clínica demonstraram melhora clinicamente significativa da espasticidade em pacientes respondedores ao tratamento, mantendo perfil de segurança relativamente estável durante o acompanhamento terapêutico. De forma semelhante, Kleiner *et al.*, (2023), em revisão sistemática e meta-análise, observaram superioridade do nabiximols em comparação ao placebo na redução da espasticidade (OR = 2,41; IC95%: 1,39-4,18; p = 0,01), especialmente em pacientes refratários aos antiespásticos convencionais.

Corroborando esses achados, Chisari *et al.*, (2023) demonstraram que os benefícios terapêuticos do nabiximols ultrapassam a simples redução de escores numéricos de espasticidade. Segundo os autores, o tratamento promoveu mudanças clinicamente relevantes na gravidade da condição, favorecendo a migração de pacientes classificados com espasticidade grave para categorias

moderadas ou leves. Esses resultados reforçam o potencial funcional e clínico dos canabinoides no manejo sintomático da EM.

Quadro 2-Síntese de evidências sobre a eficácia clínica.

Autor (Ano)	Principais Achados	Escalas Utilizadas
Chan e Silván (2022)	Melhora clínica sustentada por 10 anos em pacientes respondedores.	Avaliação global de resposta
Kleiner <i>et al.</i> (2023)	Superioridade do nabiximols em relação ao placebo na redução da espasticidade (OR = 2,41; IC95%: 1,39-4,18; $p = 0,01$), especialmente em pacientes refratários aos antiespásticos convencionais.	Ashworth e Diário de Espasmos.
Azadvari <i>et al.</i> (2024)	Redução significativa da espasticidade, especialmente em medidas subjetivas avaliadas pela <i>Spasticity Numeric Rating Scale</i> (NRS), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).	NRS.
Chisari <i>et al.</i> , (2023)	Demonstrou a migração clínica de pacientes com espasticidade grave para níveis moderados ou leves após o uso de nabiximols.	Escala de gravidade da espasticidade (Categorização de gravidade).

Fonte: Elaborado pela autora,2026

Além dos achados clínicos globais, estudos demonstraram melhora consistente em escalas subjetivas. Nicholas *et al.*, (2023) identificaram redução significativa nos escores da NRS e diminuição da frequência de espasmos após o uso de nabiximols ($p < 0,05$). Resultados semelhantes foram descritos por Azadvari *et al.*, (2024), cujo estudo demonstrou redução consistente em avaliações subjetivas, também com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Esses achados sugerem que os canabinoides exercem impacto importante sobre os sintomas percebidos pelos pacientes, mesmo quando alterações em parâmetros motores objetivos são mais discretas.

Complementando essa percepção subjetiva, Chisari *et al.*, (2023) trazem um dado objetivo de grande relevância: a redução do tônus muscular observada é um fator determinante para a melhora na qualidade de vida, visto que a suavização da rigidez severa permite uma execução mais fluida de movimentos e maior independência nas atividades cotidianas.

Sob a ótica do impacto funcional, as repercussões positivas estendem-se além do relaxamento muscular. Stavrogianni *et al.*, (2025) observaram melhora não apenas da rigidez, mas também de sintomas urinários e discreta melhora nos escores de incapacidade funcional (EDSS). Esses resultados reforçam que a espasticidade possui repercussões sistêmicas amplas e que o benefício terapêutico pode

ultrapassar o simples relaxamento muscular, influenciando diretamente a qualidade de vida e a funcionalidade cotidiana dos pacientes com EM.

Contudo, a interpretação desses resultados deve ser realizada com cautela metodológica. Filippini *et al.*, (2022) destacam limitações importantes, principalmente relacionadas à heterogeneidade das doses, ao tempo reduzido de acompanhamento e à variabilidade dos critérios de avaliação. Dessa forma, embora os resultados demonstrem potencial relevante, ainda existe necessidade de padronização dos protocolos assistenciais para que os benefícios observados nos ensaios clínicos possam ser reproduzidos de maneira mais consistentes na prática ambulatorial.

4.2 ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS, FARMACODINÂMICOS E MECANISMOS DE AÇÃO

Os efeitos terapêuticos dos canabinoides na EM estão diretamente relacionados à modulação do sistema ECB, especialmente pela ativação dos receptores CB1 localizados no SNC. Segundo Kleiner *et al.*, (2023) e Nicholas *et al.*, (2023), a estimulação desses receptores reduz a liberação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, diminuindo a hiperexcitabilidade neuronal associada à espasticidade. Além disso, os receptores CB2 participam da regulação da resposta inflamatória, contribuindo para o controle da neuroinflamação.

Além da modulação motora, os fitocannabinoides apresentam propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Paes-Colli *et al.*, (2022) destacam que o CBD pode exercer efeitos neuroprotetores ao reduzir a excitotoxicidade neuronal e o estresse oxidativo, fatores intimamente relacionados à progressão neurodegenerativa da EM. Contudo, tais efeitos ainda são sustentados principalmente por hipóteses mecanísticas, sendo necessários estudos clínicos de longo prazo para confirmação definitiva desses benefícios neuroprotetores em humanos.

Do ponto de vista farmacocinético, o THC e o CBD apresentam elevada lipossolubilidade e extensa distribuição tecidual, com ligação às proteínas plasmáticas estimada entre 95% e 99% (Hansen *et al.*, 2024). Após administração oromucosal do nabiximols, a biodisponibilidade torna-se variável, porém superior à observada na administração oral convencional, devido à redução parcial do metabolismo de primeira passagem hepática (Chan; Silván, 2022). O metabolismo ocorre predominantemente no fígado por enzimas do complexo citocromo P450, especialmente CYP2C9, CYP2C19 E CYP3A4, resultando na formação de metabólitos ativos, como o 11-hidroxi-THC, que também apresenta atividade farmacológica no SNC (Hansen *et al.*, 2024).

A farmacocinética constitui um dos principais desafios clínicos relacionados ao uso terapêutico dos canabinoides. Hansen *et al.*, (2024) observaram elevada variabilidade interindividual nos níveis plasmáticos de THC e CBD, indicando que fatores metabólicos e genéticos interferem diretamente na absorção e resposta terapêutica. Polimorfismos em enzimas do complexo CYP450, diferenças na

composição corporal e variações no metabolismo hepático podem alterar significativamente a resposta clínica entre pacientes submetidos à mesma dosagem terapêutica.

Buscando reduzir parte dessa variabilidade, a formulação oromucosal do nabiximols visa minimizar o metabolismo de primeira passagem hepática. Contudo, Chan; Silván, (2022) ressaltam que fatores extrínsecos, como condições da mucosa oral, alimentação e técnica de aplicação, ainda podem interferir na absorção do medicamento. Esses aspectos farmacotécnicos ajudam a explicar a dificuldade em estabelecer protocolos universais de dose-resposta, exigindo titulação individualizada para cada paciente.

Além disso, os canabinoides apresentam eliminação lenta em razão de sua elevada lipofilicidade e acúmulo em tecido adiposo. A excreção ocorre predominantemente pelas fezes e, em menor proporção, pela urina, contribuindo para grande variabilidade no tempo de permanência sistêmica dessas substâncias (Hansen *et al.*, 2024).

A resposta terapêutica resulta, portanto, de uma interação complexa entre farmacocinética, genética e estágio clínico da doença. Solmi *et al.* (2023) ressaltam que essa complexidade biológica pode justificar parte das discrepâncias observadas entre estudos multicêntricos. Assim, o avanço do conhecimento farmacológico sobre os canabinoides poderá contribuir para terapias mais personalizadas e biologicamente direcionadas no manejo da EM, permitindo uma prescrição mais assertiva baseada no perfil metabólico do indivíduo.

4.3 SEGURANÇA, TOLERABILIDADE E EVENTOS ADVERSOS

A segurança do uso terapêutico permanece central no debate científico, conforme apresentado no Quadro 3. Filippini *et al.*, (2022) e Solmi *et al.*, (2023) demonstraram que os eventos adversos mais frequentes incluem tontura, fadiga, sonolência e xerostomia. Embora grande parte desses efeitos seja de baixa gravidade e autolimitada, sua ocorrência pode confundir-se com sintomas da própria doença, exigindo acompanhamento clínico rigoroso para garantir que o paciente não interrompa o tratamento precocemente.

Quadro 3- Perfil de eventos adversos e manejo clínico.

Evento Adverso	Prevalência Estimada	Estratégia de Manejo
Tontura e Sonolência	Alta (fase inicial)	Titulação gradual de dose e uso noturno.
Xerostomia (Boca Seca)	Moderada	Hidratação e higiene oral rigorosa.
Sintomas Psiquiátricos	Baixa (em doses terapêuticas)	Avaliação prévia de antecedentes.

Fonte: Elaborado pela autora, 2026

Apesar dos efeitos descritos, evidências sugerem perfil de tolerabilidade favorável para o nabiximols. Chan; Silván, (2022) observaram manutenção da eficácia sem necessidade significativa de aumento progressivo das doses, indicando baixo potencial de desenvolvimento de tolerância farmacológica. Esse aspecto é vital, considerando que a EM exige manejo contínuo. A estabilidade posológica ao longo de anos de tratamento reforça o papel dos canabinoides como uma opção sustentável na polifarmácia do paciente neurológico.

O impacto cognitivo constitui uma preocupação frequente. Entretanto, Dykukha *et al.*, (2022), em meta-análise, não identificaram evidências consistentes de prejuízo cognitivo associado ao uso terapêutico supervisionado. Esses achados reforçam a distinção entre o uso medicinal controlado e o uso recreativo, frequentemente relacionado a altas concentrações de THC sem a modulação protetora do CBD. Assim, o receio de declínio cognitivo iatrogênico parece não se sustentar diante das evidências atuais.

A segurança psiquiátrica, contudo, requer atenção. Solmi *et al.*, (2023) destacam que indivíduos com predisposição genética podem apresentar maior risco de ansiedade ou exacerbação de sintomas psicóticos. Dessa forma, a indicação deve ser precedida por avaliação criteriosa de antecedentes. A via de administração também influencia a tolerabilidade; Hansen *et al.*, (2024) e Stavrogianni *et al.*, (2025) observaram que formulações com controle da liberação reduzem picos plasmáticos abruptos, minimizando efeitos neuropsiquiátricos intensos.

4.4 INDIVIDUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA E DESAFIOS CLÍNICOS

A resposta clínica aos canabinoides apresenta elevada heterogeneidade, conforme sintetizado no Quadro 4. Hansen *et al.*, (2023) e (Filippini *et al.*, 2022) demonstraram que parte dos indivíduos apresenta melhora expressiva, enquanto outros demonstram resposta limitada. Essa variabilidade sugere que fatores genéticos e metabólicos influenciam diretamente a responsividade ao tratamento. A identificação precoce do paciente potencialmente respondedor constitui um dos maiores desafios clínicos atuais, visando evitar a manutenção prolongada de terapias ineficazes.

Quadro 4- Fatores que influenciam a resposta terapêutica.

Categoria	Fator Influenciador	Impacto na Terapia
Estágio da Doença	Neurodegeneração avançada.	Pode reduzir a eficácia dos receptores.
Genética	Polimorfismo da CYP2C9.	Altera a velocidade de metabolização do THC.
Comorbidades	Distúrbios do sono e dor crônica.	Podem apresentar benefícios sinérgicos.

Fonte: Elaborado pela autora, 2026

O estágio neurodegenerativo parece exercer influência importante na resposta terapêutica aos canabinoides. Montagner *et al.*, (2024) sugerem que pacientes em fases muito avançadas podem apresentar menor responsividade devido à perda neuronal progressiva e à possível redução funcional dos receptores ECB. Esses achados levantam a hipótese de que a intervenção em estágios mais precoces da doença possa ser biologicamente mais favorável. Além disso, segundo Nicholas *et al.*, (2023), os canabinoides exercem efeitos indiretos sobre sintomas como dor neuropática e distúrbios do sono, influenciando positivamente a percepção global da espasticidade.

A individualização terapêutica surge como estratégia central no manejo clínico da EM. Paes-Colli *et al.*, (2022) propõem que biomarcadores inflamatórios e análises farmacogenéticas possam auxiliar na identificação de pacientes potencialmente mais responsivos à terapia canabinoide. Essa abordagem poderá reduzir o período de “tentativa e erro”, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes conforme as características biológicas de cada indivíduo.

Além disso, a utilização de canabinoides na EM exige acompanhamento multidisciplinar contínuo e ajustes terapêuticos conforme a evolução clínica e a tolerabilidade do paciente. Azadvari *et al.*, (2024) e Montagner *et al.*, (2024) reforçam que a complexidade fisiopatológica da doença dificulta abordagens universais. Nesse contexto, a integração entre diferentes profissionais da saúde, incluindo neurologistas e farmacêuticos clínicos, torna-se importante para o monitoramento da resposta terapêutica e ajuste individualizado das doses. O objetivo terapêutico consiste em equilibrar o relaxamento muscular com a preservação da força funcional, evitando fraqueza excessiva associada ao uso de relaxantes musculares potentes.

4.5 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar do crescimento das evidências, persistem limitações metodológicas importantes, conforme sintetizado no Quadro 5. Filippini *et al.*, (2022) destacam amostras reduzidas e períodos curtos de acompanhamento, dificultando conclusões sobre segurança em longo prazo. Além disso, a elevada dependência de desfechos subjetivos pode introduzir vieses. A discrepância entre avaliações subjetivas e parâmetros objetivos também é evidente, uma vez que, segundo Nicholas *et al.*, (2023), muitos pacientes relatam melhora funcional mesmo diante de alterações discretas em escalas motoras, como a Escala de Ashworth.

Quadro 5- Limitações metodológicas vs. Perspectivas futuras.

Limitação Atual	Perspectiva Futura	Impacto Esperado
Amostras pequenas e heterogêneas.	Estudos multicêntricos internacionais.	Maior poder estatístico e generalização.

Avaliação subjetiva (escalas visuais).	Dispositivos vestíveis (<i>wearables</i>).	Monitoramento objetivo e contínuo.
oucos dados de longo prazo (> 2 anos).	Estudos de vida real (<i>Real World Data</i>).	Confirmação da segurança prolongada.

Fonte: Elaborado pela autora, 2026

Diferenças nas proporções de THC/CBD e vias de administração dificultam comparações diretas. Hansen *et al.*, (2024) ressaltam que a ausência de padronização farmacêutica global é uma barreira para a reprodução consistente dos achados. O futuro aponta para a necessidade de estudos de longa duração que integrem biomarcadores moleculares e farmacogenética. Solmi *et al.*, (2023) sugerem que ferramentas digitais e neuroimagem funcional possam fornecer dados mais objetivos sobre controle motor e progressão clínica.

A integração de wearables permitiria capturar espasmos no ambiente doméstico, reduzindo a subjetividade do consultório. Montagner *et al.*, (2024) e Paes-Colli *et al.*, (2022) ressaltam que o aprofundamento sobre o sistema ECB contribuirá para terapias mais seguras. Embora o potencial seja promissor, a consolidação definitiva nas diretrizes clínicas depende de estudos que correlacionam o relaxamento muscular com a redução real da progressão da incapacidade.

O refinamento científico contínuo é apontado como elemento fundamental para consolidar os canabinoides como estratégia terapêutica mais robusta no manejo da EM. Montagner *et al.*, (2024) e Paes-Colli *et al.*, (2022) destacam que a integração entre biotecnologia, farmacologia clínica e medicina personalizada poderá permitir abordagens terapêuticas mais individualizadas relacionadas à modulação do sistema ECB. Nesse contexto, espera-se maximizar a autonomia funcional dos pacientes e reduzir os impactos socioeconômicos associados à incapacidade física crônica decorrente da doença.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências analisadas nesta revisão demonstram que os canabinoides, com destaque para nabiximols, possuem um potencial terapêutico relevante no manejo da EM. O benefício é mais expressivo no controle da espasticidade e na redução de espasmos musculares em pacientes refratários, consolidando o sistema ECB como um alvo estratégico para a modulação neuromotora e o alívio de sintomas que impactam a funcionalidade.

Para além do alívio sintomático, os dados sugerem que a interação com os receptores CB1 e CB2 pode exercer efeitos anti-inflamatórios e potencialmente neuroprotetores. Em relação à segurança, o uso terapêutico supervisionado mostrou-se viável, com eventos adversos geralmente leves e autolimitados, sem evidências consistentes de prejuízo cognitivo significativo, o que reforça a viabilidade clínica dessas substâncias.



Contudo, a consolidação definitiva dessas terapias enfrenta desafios metodológicos, como a variabilidade farmacocinética entre indivíduos e a dependência de escalas subjetivas para medir a eficácia. Os resultados relacionados à dor neuropática e à qualidade de vida ainda apresentam heterogeneidade, indicando que a resposta terapêutica pode variar conforme o perfil do paciente e o protocolo utilizado, exigindo cautela na padronização clínica.

No campo da Biomedicina, os achados sublinham a importância de áreas como farmacogenética, neuroimunologia e farmacologia clínica. O estudo de polimorfismos genéticos, como aqueles relacionados à enzima CYP2C9, e de biomarcadores inflamatórios surge como um caminho essencial para o avanço da medicina personalizada, permitindo que o profissional biomédico atue diretamente na otimização das doses e na monitorização da resposta biológica ao tratamento.

Por fim, o avanço nessa área depende da realização de estudos multicêntricos de longa duração que integrem tecnologias modernas, como neuroimagem funcional e dispositivos vestíveis (wearables). Tais ferramentas poderão fornecer dados mais objetivos e robustos sobre eficácia, segurança e progressão clínica, contribuindo para que os canabinoides sejam incorporados de forma mais segura e cientificamente validada às diretrizes terapêuticas internacionais relacionadas ao manejo da EM.

REFERÊNCIAS

- AZADVARI, Mohaddeseh *et al.* Cannabinoids for spasticity in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, [s. l.], vol. 10, no 4, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39502271/>. Acesso em: 1 maio 2026.
- CHAN, Andrew; SILVÁN, Carlos Vila. Evidence-based management of multiple sclerosis spasticity with nabiximols oromucosal spray in clinical practice: a 10-year recap. *Neurodegenerative Disease Management*, [s. l.], vol. 12, no 3, p. 141–154, 2022. Disponível em: Acesso em: 2 maio 2026.
- CHISARI, Clara Grazia *et al.* A post hoc evaluation of the shift in spasticity category in individuals with multiple sclerosis-related spasticity treated with nabiximols. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, [s. l.], vol. 16, 2023. Disponível em: Acesso em: 30 abr. 2026.
- DYKUKHA, Igor *et al.* Effects of Sativex® on cognitive function in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, [s. l.], vol. 68, 2022. Disponível em: Acesso em: 2 maio 2026.
- FILIPPINI, Graziella *et al.* Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, [s. l.], vol. 5, no 5, p. CD013444, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35510826>. Acesso em: 2 maio 2026.
- HANSEN, Julie Schjødtz *et al.* Cannabis-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity—A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Pharmaceuticals*, [s. l.], vol. 16, no 8, 2023. Disponível em: Acesso em: 30 abr. 2026.
- HANSEN, Julie Schjødtz *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabis-based medicine in a patient population included in a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Clinical and Translational Science*, [s. l.], vol. 17, no 1, 2024. Disponível em: Acesso em: 2 maio 2026.
- JONES E; VLACHOU S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. *mdpi.com*, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/21/4930>. Acesso em: 12 out. 2025.
- KLEINER, Dénes *et al.* Nabiximols is Efficient as Add-On Treatment for Patients with Multiple Sclerosis Spasticity Refractory to Standard Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Current neuropharmacology*, [s. l.], vol. 21, no 12, p. 2505–2515, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37519000/>. Acesso em: 3 maio 2026.
- MONTAGNER, Patrícia *et al.* Charting the therapeutic landscape: a comprehensive evidence map on medical cannabis for health outcomes. *Frontiers in pharmacology*, [s. l.], vol. 15, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39660005/>. Acesso em: 26 abr. 2026.
- MONTAGUE, Turlough *et al.* Advancements in multiple sclerosis. *Internal Medicine Journal*, [s. l.], vol. 55, no 6, p. 895, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12155068/>. Acesso em: 15 nov. 2025.
- NICHOLAS, Jacqueline *et al.* Efficacy of nabiximols oromucosal spray on spasticity in people with multiple sclerosis: Treatment effects on Spasticity Numeric Rating Scale, muscle spasm count, and spastic muscle tone in two randomized clinical trials. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, [s. l.], vol. 75, 2023. Disponível em: Acesso em: 2 maio 2026.



NOUH, R; KAMAL, A; ABDELNASER, A. Cannabinoids and multiple sclerosis: a critical analysis of therapeutic potentials and safety concerns. *mdpi.com*, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/4/1151>. Acesso em: 12 out. 2025.

PAES-COLLI, Yolanda *et al.* Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice. *Frontiers in cellular neuroscience*, [s. l.], vol. 16, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35707521/>. Acesso em: 26 abr. 2026.

SAMPAIO, Maria *et al.* Therapeutic applicability of cannabidiol and other phytocannabinoids in epilepsy, multiple sclerosis and Parkinson's disease and in comorbidity with psychiatric disorders. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, [s. l.], vol. 134, no 5, p. 574–601, 2024. Disponível em: [/doi/pdf/10.1111/bcpt.13997](https://doi.org/10.1111/bcpt.13997). Acesso em: 15 nov. 2025.

SOLMI, Marco *et al.* Balancing risks and benefits of cannabis use: Umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*, [s. l.], 2023. Disponível em: Acesso em: 30 abr. 2026.

STAVROGIANNI, Konstantina *et al.* Evaluating Vaporized Cannabinoid Therapy in Multiple Sclerosis: Findings from a Prospective Single-Center Clinical Study. *Journal of Clinical Medicine*, [s. l.], vol. 14, no 6, 2025. Disponível em: Acesso em: 30 abr. 2026.

TEIXEIRA, Helena M. Phytocannabinoids and synthetic cannabinoids: from recreational consumption to potential therapeutic use – a review. *Frontiers in Toxicology*, [s. l.], vol. 6, p. 1495547, 2025. Disponível em: Acesso em: 17 nov. 2025.

ZERTAL, Amel *et al.* Efficacy of cannabinoids compared to the current standard treatments on symptom relief in persons with multiple sclerosis (CANSEP trial): study protocol for a randomized clinical trial. *Frontiers in Neurology*, [s. l.], vol. 15, p. 1440678, 2024. Disponível em: Acesso em: 13 out. 2025.