

Tendências do uso de canabidiol na reabilitação de pacientes com doenças neurológicas: uma revisão integrativa.

Trends in the use of cannabidiol in the rehabilitation of patients with neurological diseases: an integrative review.

Athirson de Sousa Soares Silva¹, Islenne Martins Almeida Guimarães², Maria Clara Correia Lopes³, Danilo Dheyvison Nascimento Pureza⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: A *Cannabis sativa*, conhecida como maconha, tem ganhado destaque no campo biocientífico devido às suas aplicações medicinais. Este estudo objetiva sintetizar as principais evidências científicas sobre o uso do canabidiol na reabilitação de pacientes com doenças neurológicas. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases SciELO, PubMed e LILACS. Os critérios de inclusão foram estudos em inglês e/ou português publicados entre 2014 e 2024, abordando a questão central da pesquisa. Foram considerados ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, caso-controle, relatos de caso e séries de casos. **RESULTADOS:** A combinação de canabidiol e THC, administrada como spray oromucosal, apresenta potencial terapêutico no manejo da espasticidade e sintomas da esclerose múltipla. Além de melhorar a qualidade de vida, essa terapia pode impactar aspectos motores e cognitivos, como reflexo de estiramento, memória verbal auditiva e velocidade de processamento. **CONCLUSÃO:** Apesar dos efeitos positivos na espasticidade e em funções cognitivas, a escassez de ensaios clínicos robustos impede conclusões definitivas sobre a eficácia dessa abordagem.

Palavras-chave: Canabidiol. Esclerose múltipla. Esclerose lateral amiotrófica. Reabilitação. Tratamento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Cannabis sativa*, known as marijuana, has gained prominence in the bioscientific field due to its medicinal applications. This study aims to synthesize the main scientific evidence on the use of cannabidiol in the rehabilitation of patients with neurological diseases. **METHODS:** This is an integrative review conducted in the SciELO, PubMed, and LILACS databases. The inclusion criteria were studies published in English and/or Portuguese between 2014 and 2024 that addressed the central research question. Randomized clinical trials, cohort studies, case-control studies, case reports, and case series were considered. **RESULTS:** The combination of cannabidiol and THC, administered as an oromucosal spray, shows significant therapeutic potential in managing spasticity and symptoms related to multiple sclerosis. In addition to improving patients' quality of life and daily activities, cannabinoid therapy may have specific effects on motor and cognitive aspects, such as stretch reflex, auditory verbal memory, and processing speed. **CONCLUSION:** Despite the positive effects on spasticity and cognitive functions, the scarcity of robust and controlled clinical trials prevents a definitive conclusion regarding the efficacy of this therapeutic approach.

Keywords: Cannabidiol. Multiple sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis. Rehabilitation. Treatment.

¹ Discente do curso de Medicina da Faculdade De Ensino Superior da Amazônia Reunida.

E-mail: athirson.sou@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4772-1054>

² Discente do curso de Medicina da Faculdade De Ensino Superior da Amazônia Reunida.

E-mail: islenne@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8234-0217>

³ Discente do curso de Medicina da Faculdade De Ensino Superior da Amazônia Reunida.

E-mail: mariaclaralopes10@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2027-9887>

⁴ Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.

E-mail: danilo.pureza@fesar.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4647-0588>

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa*, popularmente conhecida no Brasil como maconha, tem ganhado crescente destaque no campo biocientífico por conta de suas aplicações comprovadas para fins medicinais e terapêuticos. Entre os principais compostos da *Cannabis sativa*, o Delta-9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD) são os mais utilizados no contexto medicinal atual, especialmente em tratamentos de doenças neurológicas e transtornos psiquiátricos. O CBD, com propriedades antipsicóticas e ansiolíticas, age bloqueando e modulando o humor e é considerado um antagonista competitivo do Δ^9 -THC. Além disso, o CBD influencia diretamente a modulação sináptica, inibindo a liberação de neurotransmissores como GABA e glutamato na fenda sináptica, o que resulta na redução da excitabilidade neuronal^{1, 2}.

O sistema endocanabinoide no sistema nervoso central (SNC) é composto principalmente pelos receptores canabinoides CB1 e CB2, seus agonistas endógenos, os endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), além das proteínas envolvidas na sua captação, síntese e degradação. Esses receptores estão associados à hiperpolarização da membrana celular, o que reduz a probabilidade de liberação de neurotransmissores nos terminais pré-sinápticos, caracterizando os endocanabinoides como mensageiros retrógrados. A liberação de AEA e 2-AG ocorre em resposta ao aumento do cálcio intracelular, inibindo a liberação de neurotransmissores nos terminais gabaérgicos e glutamatérgicos e modulando diversos mecanismos de plasticidade sináptica tanto inibitória quanto excitatória^{3, 4}.

Embora o canabidiol ainda não tenha registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), seu uso pode ser autorizado sob a modalidade de uso compassivo. Esse uso se refere à disponibilização de uma substância para pacientes com doenças graves que não dispõem de opções terapêuticas eficazes com medicamentos já registrados. Para ter acesso a esse tratamento, os pacientes precisam se cadastrar no Conselho Federal de Medicina (CFM) e no Conselho Regional de Medicina (CRM), permitindo que sejam monitorados em relação à segurança e aos possíveis efeitos adversos⁵.

O uso de canabinoides em ambientes de reabilitação neurológica é bastante restrito, com poucas evidências consolidadas que sustentem essa prática, exceto em casos de espasticidade, como na esclerose múltipla (EM) ou paraplegias. A

espasticidade compromete a funcionalidade, afetando atividades diárias e, a longo prazo, pode resultar em dores musculares, espasmos, rigidez, contraturas e deformidades articulares e ósseas, reduzindo a mobilidade. As evidências disponíveis na literatura são moderadas quanto ao efeito dos canabinoides na espasticidade associada à EM ou paraplegia, além de relatarem efeitos adversos como tontura, sonolência e náusea. Ainda são necessários mais ensaios clínicos randomizados para avaliar o impacto dos canabinoides na espasticidade e dor crônica, bem como em outras condições neurológicas⁶.

Nesse sentido, este estudo tem como objetivo sintetizar as principais evidências científicas sobre o uso do canabidiol na reabilitação de pacientes acometidos com doenças neurológicas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo do tipo revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa. Trata-se de uma revisão que agrega resultados de pesquisas primárias conduzidas por meio de metodologia sistemática, permitindo que os pesquisadores façam uma síntese dos achados sem modificar os conceitos fundamentais dos estudos selecionados. Além disso, a revisão integrativa possibilita o desenvolvimento de novas perspectivas e abordagens sobre o tema revisado⁷.

A busca dos artigos foi realizada em outubro de 2024. Os critérios de inclusão adotados foram: estudos publicados em inglês e/ou português entre 2014 e 2024, que abordassem a questão central da pesquisa ("*Qual o panorama atual da utilização do canabidiol na reabilitação de pacientes com doenças neurológicas?*"), estudos do tipo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, caso-controle, relatos de caso e séries de casos. Apenas estudos que envolviam pacientes com doenças neurológicas, como epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, AVC e dor neuropática, foram considerados. Os critérios de exclusão incluíram: artigos fora do período especificado, estudos que não respondessem à pergunta norteadora do estudo, artigos duplicados e revisões de literatura.

Os artigos selecionados estavam indexados em três bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores utilizados na busca foram escolhidos com base no tema proposto, seguindo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o Medical

Subject Headings (MeSH). Os termos incluíram: canabidiol, CBD, tetrahydrocannabinol, epilepsia, espasticidade, esclerose múltipla, doença de parkinson, AVC, dor neuropática e reabilitação, com suas combinações e variantes em inglês, conforme demonstrado no quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca utilizadas

| Bases de dados | Estratégia de busca |
|----------------|--|
| PUBMED | ("Cannabidiol" OR CBD OR Tetrahydrocannabinol) AND ("Epilepsy" OR Spacity OR "Multiple Sclerosis" OR "Parkinson Disease" OR "Stroke" OR "Neuropathic Pain") AND rehabilitation |
| SciELO | (Canabidiol) OR (CBD) OR (Tetrahydrocannabinol) AND (Epilepsia) OR |
| LILACS | (Espacidade) OR (Esclerose Múltipla) OR (Doença de Parkinson) OR (AVC) OR (Dor Neuropática) OR (Reabilitação) |

A busca dos artigos e a seleção dos estudos foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente, seguindo o fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁸ para revisões integrativas e sistemáticas.

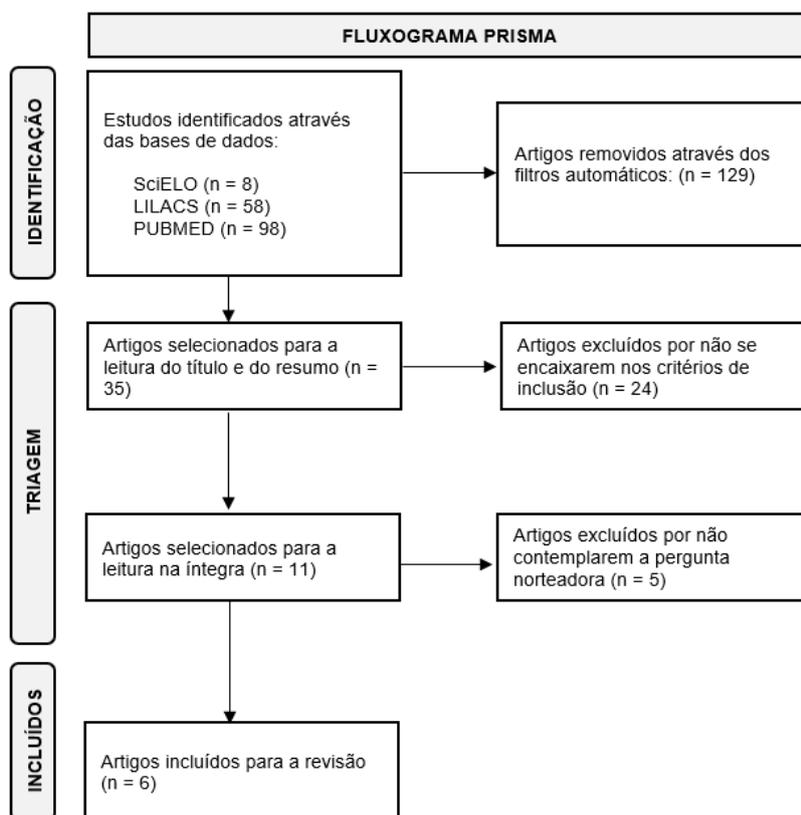


Figura 1. Fluxograma PRISMA

3. RESULTADOS

Foram selecionados 6 artigos, conforme demonstrado no quadro 2. Os estudos foram organizados de acordo com autoria, ano e país de publicação, tipo de estudo, doenças neurológicas e principais resultados relacionados ao uso do canabidiol. A Itália foi o país com o maior número de publicações (4/6); o tipo de estudo mais realizado foi do tipo coorte (4/6) e a EM foi a doença neurológica mais avaliada pelos artigos (4/6).

Quadro 2. Artigos selecionados para a revisão integrativa

| Autor (ano) | País | Tipo de estudo | Doença neurológica | Principais resultados |
|--|---------|----------------|--------------------|--|
| Vermesch, Trojano (2016) ⁹ | França | Coorte | Esclerose múltipla | Os escores para EM e os sintomas relacionados à espasticidade (espasmos, fadiga, dor, qualidade do sono e disfunção da bexiga) foram significativamente melhorados pelo THC:CBD em 3 meses, assim como as atividades da vida diária e a qualidade de vida. |
| Frechín (2018) ¹⁰ | Espanha | Coorte | Esclerose múltipla | As atividades da vida diária foram mantidas ou levemente melhoradas com spray oromucosal de THC:CBD ao longo do tempo de tratamento, incluindo melhora significativa em "ficar de pé" e tendências em outros itens. Melhorias significativas com spray oromucosal de THC:CBD foram observadas em vários sintomas relacionados à espasticidade da EM. |
| Marinelli <i>et al.</i> (2016) ¹¹ | Itália | Coorte | Esclerose múltipla | Houve uma eficácia dos canabinoides na redução da espasticidade em pacientes com EM, sugerindo uma maior sensibilidade e especificidade do reflexo de estiramento em comparação com outras medidas. |
| Alessandria <i>et al.</i> (2020) ¹² | Itália | Coorte | Esclerose múltipla | Domínios envolvendo velocidade de processamento e memória verbal auditiva melhoraram significativamente dentro dos primeiros 6 meses de terapia com THC:CBD. Humor e ansiedade não mostraram nenhuma variação significativa. Além disso, a pontuação da escala NRS melhorou significativamente desde o início |
| Patti <i>et al.</i> (2020) ¹³ | Itália | Transversal | Esclerose múltipla | De 1615, 1010 pacientes atingiram uma redução de $\geq 20\%$ na pontuação NRS e 627 pacientes apresentaram melhora em pelo menos um sintoma relacionado à espasticidade. |

| | | | | |
|--|--------|----------------------------------|-------------------------------------|--|
| Riva <i>et al.</i> (2019) ¹⁴ | Itália | Ensaio clínico randomizado | Esclerose lateral amiotrófica | Os nabiximols (spray bucal de THC:CBD) tiveram um efeito positivo nos sintomas de espasticidade em pacientes com doença do neurônio motor e tiveram um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável. |
|--|--------|----------------------------------|-------------------------------------|--|

4. DISCUSSÃO

De acordo com este estudo, observou-se que a combinação de canabidiol e THC, administrada na forma de spray oromucosal, apresenta um potencial terapêutico significativo no manejo da espasticidade e dos sintomas relacionados à EM⁹⁻¹⁴. Ainda, os resultados sugerem que, além de melhorar a qualidade de vida e atividades diárias dos pacientes, a terapia com canabinoides pode ter efeitos específicos em aspectos motores e cognitivos, como o reflexo de estiramento, memória verbal auditiva e velocidade de processamento. Isso indica uma ação abrangente da terapia, embora o humor e a ansiedade não tenham mostrado variações significativas. A melhora em um grande número de pacientes reforça a possível eficácia do tratamento, que também apresentou um perfil de segurança aceitável, tornando-se uma opção viável para o manejo da espasticidade em doenças neurológicas como a EM e doenças do neurônio motor.

A espasticidade é um distúrbio reflexo de estiramento, manifestado clinicamente como um aumento no tônus muscular que se torna mais aparente com movimentos de alongamento mais rápidos. É uma consequência comum de lesões que danificam neurônios motores superiores, causando síndrome do neurônio motor superior¹⁵. A espasticidade em pacientes com EM é frequentemente acompanhada por outros sintomas neurológicos, como alterações na sensibilidade, consciência e dor, incluindo dor crônica central e neuropática. A dor neuropática e os espasmos musculares são comuns na EM, e estudos em modelos animais sugerem que a ativação do receptor CB1 pode reduzir esses tipos de dor¹⁶.

Em uma meta-análise publicada em 2018¹⁷, os resultados obtidos sugerem uma eficácia limitada dos canabinoides para o tratamento de espasticidade, dor e disfunção da bexiga em pacientes com EM, no entanto, a terapia usando esses medicamentos pôde ser considerada segura. Nesse sentido, há evidências moderadas de que os canabinoides, especialmente nabilona e nabiximol, reduzem a espasticidade¹⁸.

Além disso, o uso de canabidiol para o tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA)¹⁴ tem sido alvo de alguns estudos. Como a

fisiopatologia da degeneração do neurônio motor na ELA pode envolver disfunção mitocondrial, atividade excessiva de glutamato, estresse oxidativo, neuroinflamação e deficiência do fator de crescimento, o canabidiol pode ser eficaz na modulação desses processos, uma vez que os receptores CB1 são expressos em áreas nociceptivas do cérebro e da substância cinzenta periaquedutal, medula espinhal e sistema nervoso periférico¹⁹.

É importante ressaltar a falta de estudos sobre o uso do canabidiol em pacientes com sequelas de AVC isquêmico. Os canabinoides podem exercer efeitos neuroprotetores, conforme investigado por alguns estudos pré-clínicos. Os ligantes do receptor canabinoide (endocanabinoides, fitocanabinoides ou canabinoides sintéticos) são capazes de reduzir o volume do infarto após isquemia transitória ou permanente em ratos e camundongos. No entanto, não há evidências suficientes que apontem sua eficácia em humanos²⁰.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de canabidiol, em combinação com THC, apresentou resultados promissores na reabilitação de pacientes com doenças neurológicas, especialmente aqueles com EM e doenças do neurônio motor. O tratamento com THC, na forma de spray oromucosal, demonstrou eficácia significativa na redução da espasticidade e na melhora de sintomas relacionados. O perfil de segurança e tolerabilidade do tratamento foi considerado aceitável, o que reforça seu potencial como uma opção terapêutica viável e segura na reabilitação de pacientes neurológicos.

No entanto, apesar dos resultados promissores, é importante destacar que o baixo nível de evidência e a limitada quantidade de estudos em seres humanos são fatores que restringem a generalização dessas conclusões. Embora os efeitos positivos na espasticidade, nos sintomas relacionados e em funções cognitivas sejam notáveis, a escassez de ensaios clínicos robustos e controlados impede uma conclusão definitiva sobre a eficácia dessa abordagem terapêutica. Portanto, são necessários estudos com maior nível de evidência e amostras mais amplas para validar e aprofundar o entendimento sobre o potencial do canabidiol em pacientes neurológicos.

REFERÊNCIAS

- 1 Filho MF de AC, Romanini AP, Pyrich BC, et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Neurologia*. 2019;55(2). doi:<https://doi.org/10.46979/rbn.v55i2.26911>
- 2 Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonso RS. The Cannabidiol Use in the Treatment of Epilepsy. *Revista Virtual de Química*. 2017;9(2):786-814. doi:<https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170049>
- 3 Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2019;16(1):9-29. doi:<https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
- 4 Noel C. Evidence for the use of “medical marijuana” in psychiatric and neurologic disorders. *Mental Health Clinician*. 2017;7(1):29-38. doi:<https://doi.org/10.9740/mhc.2017.01.029>
- 5 Araujo JI de, Soares RM, Andrade FGS de, et al. Uso medicinal do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária em pacientes pediátricos: um estudo bibliográfico. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022;5(3):10281-10294. doi:<https://doi.org/10.34119/bjhrv5n3-193>
- 6 Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Annals of Palliative Medicine*. 2018;7(4):463-477. doi:<https://doi.org/10.21037/apm.2018.06.04>
- 7 Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Integrative Review: Concepts And Methods Used In Nursing. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2014;48(2):335-345. doi:<https://doi.org/10.1590/s0080-6234201400002000020>
- 8 PRISMA. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). www.prisma-statement.org. Published 2020. <https://www.prisma-statement.org/>
- 9 Vermersch P, Trojano M. Tetrahydrocannabinol:Cannabidiol Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis-Related Resistant Spasticity in Daily Practice. *European Neurology*. 2016;76(5-6):216-226. doi:<https://doi.org/10.1159/000449413>
- 10 Frechín JM. Effect of tetrahydrocannabinol:cannabidiol oromucosal spray on activities of daily living in multiple sclerosis patients with resistant spasticity: a retrospective, observational study. *Neurodegenerative Disease Management*. 2018;8(3):151-159. doi:<https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0055>
- 11 Marinelli L, Mori L, Canneva S, et al. The effect of cannabinoids on the stretch reflex in multiple sclerosis spasticity. *International Clinical Psychopharmacology*. 2016;31(4):232-239. doi:<https://doi.org/10.1097/yic.0000000000000126>
- 12 Alessandria G, Meli R, Infante MT, Vestito L, Capello E, Bandini F. Long-term assessment of the cognitive effects of nabiximols in patients with multiple sclerosis: A pilot

study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;196:105990.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105990>

13 Patti F, Chisari CG, Solaro C, et al. Effects of THC/CBD oromucosal spray on spasticity-related symptoms in people with multiple sclerosis: results from a retrospective multicenter study. *Neurological Sciences*. 2020;41(10):2905-2913. doi:<https://doi.org/10.1007/s10072-020-04413-6>

14 Riva N, Mora G, Sorarù G, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2019;18(2):155-164. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30406-X)

15 Trompetto C, Marinelli L, Mori L, et al. Pathophysiology of spasticity: Implications for neurorehabilitation. *BioMed Research International*. 2014;2014(354906):1-8. doi:<https://doi.org/10.1155/2014/354906>

16 Rocha E de MC, Riberto M. Use of cannabis medicine for the treatment of spasticity-associated pain. *BrJP*. 2023;6(Suppl 1). doi:<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20220070-en>

17 Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Network Open*. 2018;1(6):e183485. doi:<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3485>

18 Nielsen S, Murnion B, Campbell G, Young H, Hall W. Cannabinoids for the treatment of spasticity. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2019;61(6):631-638. doi:<https://doi.org/10.1111/dmcn.14165>

19 Lacroix C, Guilhaumou R, Micallef J, Bruneteau G, Desnuelle C, Blin O. Cannabis for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: What is the patients' view? *Revue Neurologique*. 2023;179(9). doi:<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.03.018>

20 Neri IP -, Estêvão MD, Mishra R, Sandoval H, Zárate M, Ríos C. Therapeutic potential of cannabinoids for stroke: scoping review protocol. *Deleted Journal*. 2022;28(2). doi:<https://doi.org/10.31157/an.v28i2.356>