

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**RENATO ORTOLANI MARCONDES DE CASTRO**

**CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE ASSOCIADA A DOENÇAS  
NEUROLÓGICAS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**ALFENAS**

**2024**

**RENATO ORTOLANI MARCONDES DE CASTRO**

**CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE ASSOCIADA A DOENÇAS  
NEUROLÓGICAS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências Aplicadas a Saúde pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Fisioterapia.

Orientadora: Josie Resende Torres da Silva  
Coorientador: Marcelo Lourenço da Silva

**ALFENAS  
2024**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de  
Alfenas Biblioteca Central

Castro, Renato Ortolani Marcondes de.  
canabinóides no tratamento da espasticidade associada a  
doenças neurológicas: uma revisão sistemática  
/ Renato Ortolani Marcondes de Castro. - Alfenas, MG, 2024.  
45 f. : il. -

Orientador(a): Josie Resende Torres da Silva.  
Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde) -  
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2024.  
Bibliografia.

1. Espasticidade. 2. Revisão Sistemática. 3. THC:CBD. I. Silva,  
Josie Resende Torres da, orient. II. Título.

RENATO ORTOLANI MARCONDES DE CASTRO

CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE ASSOCIADA A DOENÇAS NEUROLÓGICAS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

O(A) Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Biociências Aplicada à Saúde

Aprovada em: 07 de novembro de 2024.

Profa. Dra. Josie Resende Torres da  
Silva Presidente da Banca

Examinadora

Instituição: Universidade Federal de  
Alfenas UNIFAL-MG

Prof. Dr. Anderson de Castro Ribeiro

Instituição: Universidade Edson Antônio  
Velano UNIFENAS

Profa. Dra. Evelise Aline Soares

Instituição: Universidade Federal de  
Alfenas UNIFAL-MG



Documento assinado eletronicamente por **Josie Resende Torres da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 07/11/2024, às 16:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1383881** e o código CRC **06ACD3C3**.

Dedico este trabalho à minha amada esposa, Tatiana, e aos meus filhos, cuja presença e apoio inabalável são a base de todas as minhas conquistas. Vocês são minha inspiração cotidiana e o motivo pelo qual busco me aperfeiçoar a cada dia. Este trabalho é uma humilde expressão do meu amor e da minha gratidão por cada um de vocês.

Aos meus pais e ao meu irmão, que sempre me incentivaram e sustentaram meu caminho com amor, valores sólidos e ensinamentos preciosos. Vocês são meu alicerce e a razão pela qual mantenho minha determinação e desejo de contribuir para o bem da sociedade.

Aos meus residentes e alunos, que, com seu entusiasmo e sede de aprendizado, renovam meu compromisso com o ensino e a formação de futuras gerações. Vocês representam o futuro da medicina, e é um privilégio acompanhá-los em sua jornada.

Aos meus antigos, atuais e futuros professores, que, ao longo do tempo, me inspiraram, guiaram e desafiaram a ir além do que eu poderia imaginar. Vocês são a base de minha formação e a fonte da contínua busca pelo conhecimento e pela excelência.

Aos meus pacientes, cuja confiança me impulsiona a aprimorar constantemente meu conhecimento e prática em neurocirurgia. Vocês me lembram, todos os dias, do valor e da responsabilidade de nosso trabalho. Este trabalho é também uma homenagem a cada um que, ao confiar em mim, reforça meu compromisso com o desenvolvimento de melhores práticas.

Dedico ainda este trabalho a todos que acreditam no poder transformador da ciência e da educação. Que este estudo possa contribuir, ainda que modestamente, para o avanço do conhecimento e para a promoção da qualidade de vida. A todos que, direta ou indiretamente, apoiaram e participaram desta jornada, deixo minha mais profunda gratidão.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão a todos que contribuíram para a realização deste trabalho. Em primeiro lugar, à minha querida esposa, Tatiana, e aos meus filhos, pelo amor incondicional, pela paciência e pelo apoio inabalável durante toda esta jornada. A presença de vocês foi essencial para que eu mantivesse a motivação e o foco necessários para concluir este mestrado. Vocês são minha inspiração e a razão pela qual continuo a buscar melhorias e a alcançar novos objetivos.

Aos meus professores, que generosamente compartilharam seu vasto conhecimento e foram pilares fundamentais na minha formação acadêmica. Em especial, agradeço à minha orientadora, Josi Rezende, e ao meu coorientador, Marcelo Lourenço, cujas orientações, sabedoria e incentivo foram fundamentais para a concretização deste estudo. Sua dedicação, comprometimento e exemplo de excelência acadêmica e profissional me motivaram a perseverar. Sou profundamente grato pelas críticas construtivas, pelo apoio constante e pela confiança que demonstraram, mesmo diante dos desafios enfrentados ao longo deste processo.

Estendo meus sinceros agradecimentos aos meus amigos e colegas, que estiveram ao meu lado nos momentos de dificuldade e nos de celebração, sempre oferecendo palavras de incentivo e colaboração. As discussões e trocas de ideias foram enriquecedoras e tiveram um impacto significativo no aprimoramento deste estudo. A cada um de vocês, meu muito obrigado por fazerem parte desta jornada.

Agradeço também à Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), por todo o suporte institucional, e aos avaliadores, Dr. Anderson de Castro Ribeiro e Evelise Aline Soares, pelo tempo, dedicação e pelas valiosas contribuições que ajudaram a elevar a qualidade deste trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para que este projeto se tornasse realidade, deixo aqui minha mais sincera e eterna gratidão.

**O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001**

“Não se pode ensinar alguma coisa a alguém;  
pode-se apenas ajudá-lo a descobrir por si  
mesmo.” — Galileo Galilei

## RESUMO

**Introdução:** A espasticidade, caracterizada pelo aumento anormal do tônus muscular, é uma condição debilitante comum em doenças neurológicas, como esclerose múltipla, paralisia cerebral e acidente vascular cerebral (AVC). Essa condição afeta a qualidade de vida dos pacientes, causando dor e limitações funcionais. Tratamentos convencionais, embora utilizados, frequentemente oferecem alívio insuficiente e causam efeitos adversos. Recentemente, canabinoides como o tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) demonstraram potencial terapêutico na redução da espasticidade, especialmente na esclerose múltipla. **Objetivos:** Esta pesquisa avaliou a eficácia dos canabinoides, focando nas combinações de THC e CBD, para o tratamento da espasticidade em diferentes doenças neurológicas, observando-se a redução do tônus, efeitos adversos e impacto na qualidade de vida dos pacientes. **Justificativa:** A busca por alternativas terapêuticas seguras para espasticidade é urgente, devido às limitações dos tratamentos atuais. Os canabinoides, apesar do potencial promissor, carecem de estudos padronizados quanto a dosagem e duração. Esta revisão sistemática preencheu parte dessas lacunas, fornecendo uma análise mais detalhada para o uso clínico. **Metodologia:** A revisão seguiu a estratégia PICO para selecionar estudos nas bases PubMed, ScienceDirect e Cochrane Library, incluindo artigos sobre canabinoides em doenças neurológicas associadas à espasticidade. Foram analisados desfechos como redução do tônus, segurança e qualidade de vida. **Resultados:** Dos 329 estudos triados, oito atenderam aos critérios de inclusão. Observou-se redução significativa na espasticidade com o uso de spray de THC, em doses médias diárias de 12,75 a 24,3 mg de CBD e 13,77 a 24,3 mg de THC. A maioria dos efeitos adversos foi leve ou moderada, e os pacientes relataram melhora na qualidade de vida. **Conclusão:** Os canabinoides, particularmente na combinação THC, mostraram-se eficazes e seguros no controle da espasticidade. Estudos adicionais são necessários para padronizar protocolos e expandir a investigação para outras doenças neurológicas.

**Palavras chaves:** THC:CBD; espasticidade, doenças neurológicas, revisão sistemática

## ABSTRACT

**Introduction:** Spasticity, characterized by abnormal increases in muscle tone, is a debilitating condition commonly found in neurological diseases such as multiple sclerosis, cerebral palsy, and stroke. This condition significantly affects patients' quality of life, causing pain and functional limitations. Conventional treatments, while widely used, often provide insufficient relief and can lead to adverse effects. Recently, cannabinoids like tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) have shown therapeutic potential in reducing spasticity, particularly in multiple sclerosis. **Objectives:** This study evaluated the efficacy of cannabinoids, focusing on THC and CBD combinations, in treating spasticity across various neurological diseases, specifically assessing muscle tone reduction, adverse effects, and impact on patients' quality of life. **Justification:** The search for safe therapeutic alternatives for spasticity is urgent due to the limitations of current treatments. Cannabinoids, despite their promising potential, lack standardized studies regarding dosage and treatment duration. This systematic review addresses some of these gaps, providing a detailed analysis for clinical use. **Methodology:** This review followed the PICO strategy to select studies from the PubMed, ScienceDirect, and Cochrane Library databases, including articles on cannabinoid use in neurological diseases associated with spasticity. Outcomes such as muscle tone reduction, safety, and quality of life were analyzed. **Results:** Of the 329 studies screened, eight met the inclusion criteria. Significant spasticity reduction was observed with the use of THC spray, with average daily doses ranging from 12.75 to 24.3 mg of CBD and 13.77 to 24.3 mg of THC. Most adverse effects were mild to moderate, and patients reported improved quality of life. **Conclusion:** Cannabinoids, particularly in THC combinations, were effective and safe in managing spasticity. Additional studies are needed to standardize treatment protocols and expand research to other neurological diseases.

**Keywords:** THC: CBD, spasticity, neurological diseases, systematic review

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Protocolo PRISMA para seleção de Artigos .....	31
---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratégia PICO .....	26
Tabela 2 – Resumo dos estudos selecionados .....	32
Tabela 3 – Análise de Vieses de Estudos Observacionais (Escala NOS).....	36
Tabela 4 – Análise de Vieses de Estudos Intervencionistas (Cochrane RoB 2.0).....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AS	Ashworth scale
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CB1	Receptor canabinóide tipo 1
CBD	Canabidiol
DP	Doença de Parkinson
EAM	Escala de Ashworth Modificada
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose Múltipla
GABA	Ácido gama-aminobutírico
LILACS	Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde
LTC	Lesões Traumáticas Cerebrais
MAS	Modified Ashworth Scale
MTS	Modified Tardieu Scale
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NRS	Numeric Rating Scale (escala numérica de avaliação)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Paralisia Cerebral
PICO	População, Intervenção, Comparação/Controle, Outcomes
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
TAS	Tone Assessment Scale
THC	Tetrahydrocannabinol
TS	Tardieu Scale

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>16</b>
2.1	ESPASTICIDADE.....	16
2.2	CONDIÇÕES NEUROLÓGICAS QUE GERAM ESPASTICIDADE .....	17
2.2.1	<b>Acidente Vascular Cerebral</b> .....	17
2.2.2	<b>Esclerose Múltipla</b> .....	18
2.2.3	<b>Doença de Parkinson</b> .....	19
2.2.4	<b>Outras doenças neurológicas que geram espasticidade</b> .....	20
2.3	AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ESPASTICIDADE .....	20
2.4	AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA.....	21
2.5	ABORDAGEM DA ESPASTICIDADE.....	21
2.6	DERIVADOS CANABINÓIDES .....	22
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
3.0.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	24
3.0.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	24
3.1	JUSTIFICATIVA.....	24
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>26</b>
4.1	PREPARO.....	26
4.2	TRIAGEM .....	27
4.3	EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	28
4.4	SÍNTESE .....	28
4.5	ANÁLISE.....	29
4.5.1	<b>Análise de vieses</b> .....	29
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
5.1	IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS .....	30
5.2	ELEGIBILIDADE E INCLUSÃO DE ESTUDOS .....	30
5.3	SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	31
5.4	SEGURANÇA .....	34
5.5	ANÁLISE DE VIESES.....	34
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>40</b>

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE ARTIGOS.....</b>	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A espasticidade é uma condição caracterizada por um aumento anormal do tônus muscular e resistência ao movimento passivo, frequentemente associada a doenças neurológicas como esclerose múltipla, paralisia cerebral, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e lesões encefálicas (Barten *et al.*, 2010; Dressler *et al.*, 2018). Esta condição resulta em uma série de sintomas debilitantes, incluindo espasmos musculares dolorosos, rigidez e dificuldades motoras que podem levar a contraturas e anquilose articular se não tratada adequadamente.

A espasticidade afeta uma parcela significativa dos pacientes com doenças neurológicas. Estudos indicam que sua prevalência varia entre 28-38% em pacientes com AVC, 41-66% em pacientes com esclerose múltipla e 13% em pacientes com lesão cerebral traumática (Nair; Marsden, 2014). Essa variabilidade na prevalência reflete a diversidade das condições neurológicas subjacentes e a gravidade da espasticidade pode variar de sinais neurológicos sutis a um aumento severo do tônus que causa imobilidade articular (Trompetto *et al.*, 2014).

A espasticidade tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, causando dor, desconforto e limitações funcionais graves. Pacientes com espasticidade severa podem enfrentar dificuldades significativas na realização de atividades diárias, resultando em uma dependência aumentada de cuidados e recursos de saúde (Birns; Fitzpatrick, 2008) . Além disso, a espasticidade pode levar a complicações adicionais como úlceras de pressão, infecções e contraturas, aumentando o ônus físico e emocional sobre os pacientes e seus cuidadores (Keenan, 2009).

Os canabinóides são compostos ativos derivados da planta *Cannabis sativa*, incluindo tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), que interagem com o sistema endocanabinóide do corpo humano. Esses compostos modulam várias funções fisiológicas, incluindo a redução da dor e espasmos musculares, o que os torna uma terapia potencial para condições como a espasticidade (Friedman; French; Maccarrone, 2019; Tomassini *et al.*, 2014). Estudos clínicos sugerem que os canabinóides podem oferecer benefícios terapêuticos significativos na redução da espasticidade. Pacientes com esclerose múltipla, em particular, têm mostrado melhorias na qualidade de vida quando tratados com canabinóides, devido à redução da espasticidade e da dor associada (Rovare *et al.*, 2017; Marinelli *et al.*, 2017). No entanto, a eficácia dos canabinóides em outras condições neurológicas que causam espasticidade ainda é uma área que necessita de mais pesquisas (Rice; Cameron, 2017) .

A padronização do uso de canabinóides no tratamento da espasticidade é crucial para garantir a eficácia e segurança do tratamento. Revisões sistemáticas destacam a necessidade de métodos de avaliação consistentes e a padronização nos estudos para permitir a generalização dos resultados e orientar a prática clínica de forma mais eficaz

(Friedman; French; Maccarrone, 2019; Whiting *et al.*, 2015). Além disso, uma abordagem padronizada ajudaria a preencher lacunas significativas no entendimento dos efeitos dos canabinóides em diferentes condições neurológicas, promovendo uma base científica sólida para futuras pesquisas (Marinelli *et al.*, 2017).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 ESPASTICIDADE

Fundamentalmente, a espasticidade resulta de um processamento intraespinal anormal de aferências primárias devido à dissociação dos componentes motores e sensoriais do arco diastáltico. Essa dissociação é causada por lesões no tronco encefálico, no córtex cerebral (nas áreas motoras primárias, secundárias e suplementares) ou na medula espinhal, o que leva a um desequilíbrio inibitório/excitatório na rede espinhal com consequente hiperexcitabilidade, incluindo aumento da atividade muscular e respostas reflexas espinhais exageradas a uma estimulação periférica (Leo *et al.*, 2017).

Anatomicamente, a espasticidade está associada a disfunções nas vias motoras descendentes, particularmente a via corticospinal, principal via envolvida no controle voluntário do movimento e na modulação dos reflexos espinhais. As lesões que interrompem essa via resultam na perda de controle inibitório sobre os motoneurônios alfa da medula espinhal, causando uma hiperatividade reflexa (Li, 2017). O sistema reticuloespinal, que também desempenha um papel significativo na facilitação dos reflexos espinhais, assume maior relevância nesses casos, exacerbando a hiperexcitabilidade dos motoneurônios. Assim, a combinação de disfunção corticospinal e reticuloespinal contribui para o aumento anormal do tônus muscular e para a resposta exagerada aos estímulos sensoriais (Burke; Wissel; Donnan, 2013).

Fisiologicamente, essa hiperexcitabilidade está relacionada à perda de inibição pré-sináptica nos circuitos espinhais. Normalmente, o controle pré-sináptico, mediado pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), regula a liberação de neurotransmissores excitatórios nas sinapses entre as aferências primárias e os motoneurônios espinhais. Quando esse controle inibitório é comprometido, ocorre um aumento desproporcional da excitabilidade dos reflexos tendinosos, resultando em espasticidade (Francisco *et al.*, 2021). Além disso, a alteração no equilíbrio entre os sistemas inibitórios e excitatórios contribui para uma atividade reflexa aumentada, que é o principal mecanismo da espasticidade.

Em suma, a espasticidade é um fenômeno complexo envolvendo uma combinação de lesões no sistema nervoso central e alterações nas vias motoras e sensoriais. A plasticidade neural, tanto adaptativa quanto mal-adaptativa, também desempenha um papel crucial no desenvolvimento da espasticidade ao reestruturar as conexões sinápticas e modificar os padrões de excitabilidade neuronal. Essa reestruturação muitas vezes resulta na perpetuação do aumento do tônus muscular, reforçando a condição espástica (Li, 2017)

## 2.2 CONDIÇÕES NEUROLÓGICAS QUE GERAM ESPASTICIDADE

### 2.2.1 Acidente Vascular Cerebral

O AVC é uma doença complexa comumente associada a uma interrupção súbita do suprimento sanguíneo no cérebro por mais de 24 horas, podendo resultar em comprometimento neurológico ou morte. O AVC pode ser dividido em dois tipos: isquêmico, que ocorre devido a uma oclusão súbita provocada por um trombo nas artérias que irrigam o cérebro; e hemorrágico, decorrente do sangramento de uma das artérias cerebrais para o tecido cerebral, frequentemente associado à hipertensão. Ainda existem as hemorragias subaracnóides e as malformações arteriovenosas cerebrais (Tereza *et al.*, 2022).

Nos países de baixa e média renda a mortalidade chega a 80%. Estima-se que em apenas 30 anos, a prevalência de AVC poderia aumentar 137% para homens e 120% para mulheres em países em desenvolvimento. De fato, as estatísticas mundiais indicam que, entre as pessoas afetadas por AVC, 5 milhões morrem e outros 5 milhões ficam permanentemente incapacitados, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a classificar o AVC como uma doença de alto custo. Os impactos na economia são severos, principalmente devido ao custo no tratamento de sequelas e incapacidades de muitos que sobrevivem; a necessidade de cuidadores; e o impacto nos serviços de saúde com custos diretos de saúde e custos com pagamentos por invalidez (Tereza *et al.*, 2022). A espasticidade é uma complicação comum após um Acidente Vascular Cerebral (AVC), caracterizada por um aumento dependente da velocidade na resistência durante o alongamento passivo, resultando de uma hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento. A prevalência da espasticidade em pacientes pós-AVC é alta, afetando entre 20% a 30% dos sobreviventes de AVC, com maior incidência nos membros superiores do que nos inferiores. Essa condição está associada a uma série de problemas clínicos, incluindo aumento do tônus muscular, postura anormal dos membros, contração excessiva dos músculos antagonistas e reflexos cutâneos e tendinosos hiperativos (O'Brien; Seeberger; Smith, 1996).

A espasticidade pós-AVC pode impor desafios significativos ao tratamento e ao cuidado dos pacientes, e é frequentemente relacionada a outras deficiências motoras, como fraqueza e desordem no controle motor, exacerbando o impacto funcional da espasticidade (Francisco *et al.*, 2021). A recuperação motora e a espasticidade estão ambas relacionadas à plasticidade neural após o AVC. Li (2017) destaca que a espasticidade no AVC resulta principalmente da hiperexcitabilidade dos reflexos medulares, com o sistema reticuloespinal desempenhando um papel crítico na plasticidade mal-adaptativa que ocorre após o AVC. A plasticidade neural envolve uma reorganização cortical que contribui para a recuperação motora, enquanto a espasticidade decorre de uma plasticidade disfuncional, como o aumento da excitabilidade reticuloespinal. Isso pode gerar

uma atividade reflexa exagerada que provoca rigidez muscular e limitações funcionais. Além disso, Tereza *et al.* (2022) mencionam que o desenvolvimento da espasticidade envolve uma interação complexa entre os circuitos reflexos espinhais e o córtex motor. No entanto, a reorganização plástica cortical é atribuída à recuperação motora na fase inicial, a hiperexcitabilidade do trato reticuloespinal (RS), como resultado da plasticidade mal adaptada, é o mecanismo mais plausível para a espasticidade pós-AVC (Li, 2017). Embora a espasticidade pareça contribuir para as incapacidades após o AVC, estudos indicam que ela estava presente em apenas 19% dos pacientes investigados três meses após o AVC. Isso sugere que a atenção dada à espasticidade na reabilitação de AVC pode estar desproporcional à sua importância clínica. A avaliação cuidadosa e contínua para estabelecer a causa das incapacidades dos pacientes é essencial antes de decidir sobre a abordagem de reabilitação mais adequada (Sommerfeld *et al.*, 2004).

### **2.2.2 Esclerose Múltipla**

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune progressiva que afeta o sistema nervoso central, causando uma variedade de sintomas físicos, cognitivos e neurológicos. A incidência da EM tem aumentado ao longo dos anos, possivelmente devido a uma maior conscientização pública, melhores cuidados de saúde, mais especialistas em neuroimunologia e a disponibilidade de ressonância magnética para diagnóstico precoce. Estudos indicam que a incidência da EM aumentou, mas a gravidade da doença tem diminuído, especialmente nos últimos 25 anos, desde que as terapias modificadoras da doença foram introduzidas (Koch-Henriksen; Magyari, 2021).

A EM é caracterizada por inflamação e danos à mielina, a camada protetora ao redor das fibras nervosas, prejudicando a comunicação entre o cérebro e o corpo. Os sintomas variam amplamente, incluindo fraqueza muscular, problemas de coordenação e equilíbrio, espasticidade, fadiga e disfunções cognitivas. A espasticidade é uma manifestação comum na EM, afetando entre 60% e 84% dos pacientes. Esta condição é frequentemente associada a outros sintomas, como dor, espasmos e dificuldades de mobilidade (Hugos; Cameron, 2019).

O mecanismo subjacente da espasticidade na EM envolve alterações na condução nervosa devido à desmielinização, levando a uma hiperexcitabilidade dos reflexos de estiramento. A espasticidade pode afetar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, interferindo nas atividades diárias e na mobilidade. Estudos recentes indicam que a espasticidade nas extremidades inferiores está significativamente associada à mobilidade reduzida e ao equilíbrio comprometido em pessoas com Esclerose Múltipla (Norbye; Midgard; Thrane, 2019). A gestão da espasticidade inclui o uso de medicamentos orais, toxina botulínica, fisioterapia, estimulação elétrica e outras terapias físicas (Comi *et al.*, 2019).

Além dos tratamentos convencionais, novos conceitos como o “Síndrome de Espasticidade Plus” têm sido propostos para abordar a espasticidade juntamente com sintomas associados, como espasmos, dor, disfunção da bexiga e distúrbios do sono. Este modelo sugere que uma abordagem integrada poderia melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a necessidade de politerapia e seus efeitos adversos (Bruno; Dolcetti; Centonze, 2022).

### 2.2.3 Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa progressiva que afeta aproximadamente 1% da população acima dos 60 anos e é a segunda desordem neurodegenerativa mais comum após a Doença de Alzheimer (McGregor; Nelson, 2019). Caracteriza-se por sintomas motores como tremores, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural, além de sintomas não motores que podem incluir distúrbios do sono, disfunções autonômicas e cognitivas. A prevalência da DP varia globalmente, influenciada por fatores como idade, sexo e exposições ambientais, com uma tendência de aumento na prevalência e incidência devido ao envelhecimento populacional (Ou *et al.*, 2021).

A Doença de Parkinson é causada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra do cérebro e pela acumulação da proteína alfa-sinucleína em corpos de Lewy, resultando na perda de controle motor. A etiologia da DP ainda não é completamente compreendida, mas acredita-se que esteja envolvida uma combinação de fatores genéticos e ambientais (Ball *et al.*, 2019). A apresentação clínica inicial frequentemente inclui tremor em repouso, rigidez muscular e bradicinesia, progredindo para outros sintomas motores e não motores com o tempo (Balestrino; Schapira, 2019)

A espasticidade, embora menos comum na DP em comparação com outras condições neurológicas, pode ocorrer e contribuir significativamente para a incapacidade e a diminuição da qualidade de vida dos pacientes. A espasticidade na DP pode estar associada a rigidez muscular e outras manifestações motoras, como paraparesia espástica, especialmente em casos de Parkinsonismo atípico ou em associação com outras condições genéticas como deleções no gene PRKN (Jensen *et al.*, 2022). A espasticidade na DP pode ser manejada através de uma combinação de tratamento medicamentoso, incluindo levodopa e outros agentes dopaminérgicos, e intervenções físicas e ocupacionais.

O manejo da DP envolve uma abordagem multifacetada que visa aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As terapias disponíveis atualmente incluem medicamentos dopaminérgicos, como levodopa, que são eficazes no controle dos sintomas motores, mas não alteram a progressão da doença. Outras abordagens, como a estimulação cerebral profunda, têm mostrado benefícios em casos selecionados (Sontheimer, 2020).

#### 2.2.4 Outras doenças neurológicas que geram espasticidade

A espasticidade pode ser uma manifestação de diversas patologias cerebrais além do AVC, da esclerose múltipla e da Doença de Parkinson. Entre essas condições estão a Paralisia Cerebral (PC), a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), as Lesões Traumáticas Cerebrais (LTC), e os Tumores Cerebrais. Essas doenças compartilham características comuns de dano ao sistema nervoso central, levando à disfunção dos neurônios motores superiores, resultando na hiperexcitabilidade dos reflexos de estiramento muscular e, conseqüentemente, na espasticidade (Cimino; Chisari; Patti, 2020)

A Paralisia Cerebral é uma das causas mais comuns de espasticidade em crianças. É uma condição neurológica permanente, mas não progressiva, decorrente de uma lesão no cérebro em desenvolvimento, frequentemente antes, durante ou logo após o nascimento. Os pacientes com PC apresentam uma ampla gama de deficiências motoras, sendo a espasticidade um dos sintomas mais prevalentes, afetando significativamente a mobilidade e a qualidade de vida dos indivíduos (Li *et al.*, 2019). A intervenção precoce com terapias multidisciplinares, incluindo o uso de toxina botulínica, fisioterapia e dispositivos ortopédicos, pode ajudar a manejar a espasticidade e melhorar a funcionalidade.

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), também conhecida como Doença de Lou Gehrig, é caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores superiores e inferiores, levando à fraqueza muscular, espasticidade e, eventualmente, paralisia. Embora a ELA seja mais frequentemente associada à fraqueza e atrofia muscular, a espasticidade pode ser um sintoma significativo que agrava a incapacidade e o desconforto dos pacientes. O manejo da espasticidade na ELA é complexo e envolve uma combinação de medicamentos, fisioterapia e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas (Feldman *et al.*, 2022)

Lesões Traumáticas Cerebrais (LTC) são outra causa importante de espasticidade. Após uma lesão cerebral traumática, a interrupção do controle neural sobre os músculos pode levar à espasticidade, que complica a reabilitação e a recuperação funcional. Estima-se que até 75% dos pacientes com LTC desenvolvam espasticidade, necessitando de tratamento contínuo para minimizar a rigidez muscular e melhorar a qualidade de vida (Krylova; Khasanova; Agafonova, 2021).

### 2.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ESPASTICIDADE

A espasticidade é fácil de se observar clinicamente, mas difícil de quantificar, principalmente devido ao envolvimento de múltiplos elementos que contribuem para a sua formação. Ao longo dos anos, vários métodos objetivos para estimar e medir a espasticidade foram criados. As ferramentas comumente utilizadas são as escalas clínicas subjetivas, incluindo a Escala de Ashworth (AS), a Modified AS (MAS), a Tardieu Scale

(TS), a Modified TS (MTS), a Tone Assessment Scale (TAS) e a Ankle Plantar Flexors Tone Scale (APTS). A escala de Ashworth foi desenvolvida para medir a espasticidade pela detecção de hipertonicidade em pacientes com esclerose múltipla, e a MAS foi projetada para medir o tônus muscular pela rotação de uma articulação e estimar a resistência. Quando os examinadores realizam o teste, as articulações do paciente são movidas passivamente em toda a amplitude de movimento. O examinador então avalia o nível de tônus resistivo na AS, com pontuação variando de 0 a 4. Uma pontuação de 0 indica ausência de aumento de tônus e uma pontuação de 4 significa que a parte afetada é rígida em flexão ou extensão. Para o MAS, adiciona-se um escore adicional (1+) e sua descrição para aumentar a sensibilidade da escala (Luo *et al.*, 2019).

## 2.4 AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA

A avaliação eletrofisiológica, como a medição das ondas F, pode ser usada para avaliação objetiva da espasticidade. A geração de ondas F é outra resposta tardia conduzida ao longo dos nervos periféricos. As ondas F são desencadeadas por estimulação elétrica supramáxima de nervos mistos durante o registro dos músculos distais inervados pelos nervos. A resposta M é a estimulação elétrica máxima dos nervos periféricos que leva ao desenvolvimento de um potencial de ação motora composto, que pode ser registrado nos músculos inervados pelo nervo estimulado. A razão H/M ou F/M mede a fisiologia subjacente associada à espasticidade. A razão deve estar dentro de uma faixa específica para indivíduos saudáveis e é maior quando a espasticidade está presente (Luo *et al.*, 2019).

## 2.5 ABORDAGEM DA ESPASTICIDADE

As opções de tratamento da espasticidade disponíveis até o momento podem ser categorizadas como farmacológicas e não farmacológicas. O primeiro inclui medicamentos orais (por exemplo, baclofeno e dantroleno) e injetáveis (por exemplo, toxinas botulínicas e fenol), enquanto o último abrange procedimentos cirúrgicos, fisioterapia, terapia ocupacional, posicionamento/órteses e instrumentais (Leo *et al.*, 2017).

O manejo da espasticidade ajuda a melhorar a qualidade de vida de muitos pacientes. As modalidades atuais para diminuir o tônus demonstraram melhorar a função. Os medicamentos ou injeções de toxina botulínica, são capazes de diminuir o tônus geral ou localmente; no entanto, o tratamento da espasticidade não melhora necessariamente a fraqueza ou o controle motor. Como a recuperação da função motora pós-AVC geralmente é incompleta, pesquisas recentes têm focado em novas técnicas de neuroreabilitação para potencializar os efeitos benéficos do tratamento voltado para a recuperação motora (McIntyre *et al.*, 2018).

## 2.6 DERIVADOS CANABINÓIDES

Por outro lado, muitas pesquisas referentes a uso de Canabinóides vem surgindo e uma nova abordagem farmacológica para o tratamento da espasticidade foi proposta. Essa nova classe terapêutica está atraindo cada vez mais interesse, pois são eficazes no tratamento da dor, náuseas induzidas por quimioterapia, estimulação do apetite na síndrome de emaciação, epilepsia e espasticidade (Marinelli *et al.*, 2022).

O isolamento do canabidiol (CBD) em 1963 por Mechoulam e Shvo e estudos subsequentes sobre a molécula e sua atividade motivaram o início robusto dos ensaios clínicos em 2005. O Canabidiol (CBD), que não é intoxicante constituinte farmacologicamente relevante da Cannabis, demonstra vários efeitos benéficos. O CBD demonstra um potencial notável para se tornar uma terapia suplementar em várias condições neurológicas. Dentre os efeitos fisiológicos como antioxidante, antiinflamatório e neuroproteção (Hampson *et al.*, 1998).

O CBD é um ciclohexano com um amplo perfil farmacológico, incluindo interações com vários receptores, enzimas, transportadores e canais tempo, é essa propriedade que confere ao CBD uma infinidade de ações, tornando-o uma molécula antiinflamatória, antioxidante, analgésica e ansiolítica. O CB1 está concentrado no sistema nervoso central e acredita-se ser responsável pelos efeitos psicológicos no prazer, memória, pensamento, concentração, percepções sensoriais e temporais e movimento coordenado (Pertwee, 1997).

Existem mais de 60 moléculas diferentes provenientes da planta Cannabis Sativa. Existem também canabinóides sintéticos. Eles se ligam principalmente aos receptores endocanabinóides CB1 e CB2, imitando os canabinóides humanos endógenos. Os efeitos incluem inibição da liberação de neurotransmissores, plasticidade sináptica e modulação do sistema de recompensa. Os receptores CB1 são encontrados principalmente no sistema nervoso central, mas também em outros órgãos e tecidos, incluindo o endotélio. Os receptores CB2 são expressos principalmente em tecidos periféricos do sistema imunológico (Marinelli *et al.*, 2017).

O nabiximols (SativexR©) é basicamente uma combinação dos dois principais canabinóides delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) na proporção de 1:1 administrado por via oral. Este medicamento foi submetido a um extenso programa de ensaios clínicos em pacientes adultos com esclerose múltipla, apoiando a eficácia nos sintomas associados à espasticidade e um perfil de segurança aceitável, incluindo parâmetros de segurança cardiovascular (Marinelli *et al.*, 2022).

Recentemente, foi proposto que o uso de canabidiol pode influenciar as principais vias de sinalização que levam a danos isquêmicos. Foi relatado que o CBD tinha a capacidade de inibir a inflamação na isquemia cerebral Provavelmente, a neuroproteção exercida pelo canabidiol se deve em parte ao seu potencial anti-inflamatório (Khaksar; Bigdeli, 2017).

Existem varios tipos de óleos de Cannabis mais amplamente estudados, entre eles o CBD isolado, THC e espectro completo (full spectrum). A diferença entre os dois CBD, é que o CBD isolado é a forma pura do canabidiol. Tal pureza é obtida, via processo bioquímico, pela remoção de todos os outros compostos encontrados na planta, inclusive outros canabinoides. Já o full spectrum refere-se ao perfil completo de substâncias presentes na Cannabis sp em diferentes proporções. Os principais canabinoides existentes no full spectrum são o CBD e o THC, contudo, podem estar presentes mais de 100 outros canabinóides, entre eles o CBDA, THCA,  $\Delta$ -9-THC, CBN, CBG (Costa *et al.*, 2022).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.0.1 Objetivo Geral**

Avaliar a eficácia e a segurança dos canabinóides no tratamento da espasticidade associada a doenças neurológicas, através de uma revisão sistemática da literatura.

#### **3.0.2 Objetivos Específicos**

Visando explorar detalhadamente o papel dos canabinóides no tratamento da espasticidade em diversas doenças neurológicas, os objetivos específicos deste estudo são:

- a) analisar a redução da espasticidade em pacientes com diferentes doenças neurológicas, como esclerose múltipla, acidente vascular cerebral (AVC), doença de Parkinson e outras condições;
- b) comparar a eficácia dos canabinóides em diferentes dosagens e proporções de THC;
- c) avaliar os efeitos adversos associados ao uso de canabinóides no tratamento da espasticidade;
- d) determinar a melhoria na qualidade de vida dos pacientes tratados com canabinóides;
- e) identificar as lacunas na literatura atual e sugerir direções para futuras pesquisas sobre o uso de canabinóides em condições neurológicas.

#### **3.1 JUSTIFICATIVA**

A espasticidade é uma condição debilitante frequentemente associada a várias doenças neurológicas, como esclerose múltipla, paralisia cerebral e AVC. Os tratamentos convencionais, embora amplamente utilizados, muitas vezes não proporcionam alívio adequado e estão associados a efeitos adversos significativos, limitando sua eficácia e aceitabilidade pelos pacientes. Recentemente, os canabinóides, compostos derivados da planta *Cannabis sativa*, como o THC e o CBD, têm demonstrado potencial na redução da espasticidade, especialmente em pacientes com esclerose múltipla.

No entanto, a literatura existente apresenta variabilidade significativa nos resultados dos estudos, especialmente no que diz respeito às dosagens, durações do tratamento e combinações de THC e CBD. Além disso, há uma escassez de pesquisas focadas em outras condições neurológicas além da esclerose múltipla. A falta de padronização nos protocolos de tratamento e a heterogeneidade dos dados dificultam a generalização dos resultados e a formulação de diretrizes clínicas robustas.

Portanto, é crucial realizar uma revisão sistemática abrangente que avalie a eficácia e a segurança dos canabinóides no tratamento da espasticidade, considerando diferentes doenças neurológicas e variáveis de tratamento. Esta pesquisa visou preencher essa lacuna na literatura, oferecendo uma análise detalhada e crítica dos estudos existentes, e fornecendo uma base sólida para futuras investigações e práticas clínicas.

## 4 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática avaliou a eficácia e a segurança dos canabinóides – canabidiol (CBD) e tetraidrocanabinol (THC) – no tratamento da espasticidade associada a doenças neurológicas, incluindo a doença de Parkinson, o acidente vascular cerebral (AVC) e a esclerose múltipla. Estruturada para uma análise detalhada dos efeitos de diferentes doses, durações de tratamento e proporções de THC e CBD, a revisão visa esclarecer o impacto dessas variáveis na redução da espasticidade e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. O protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO (código de registro CRD42024549602) para garantir transparência e reprodutibilidade dos métodos empregados.

### 4.1 PREPARO

A seleção de estudos para esta revisão seguiu uma abordagem rigorosa e metódica, utilizando a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfechos) para definir os parâmetros da pesquisa (tabela 1). A população incluída foram pacientes diagnosticados com doenças neurológicas causadoras de espasticidade, especificamente AVC e esclerose múltipla ou doença do neurônio motor superior a nível encefálico. As intervenções analisadas envolveram o uso de CBD isoladamente ou em combinação com THC. Os comparadores incluíram grupos placebo, tratamentos convencionais para espasticidade, ou ausência de tratamento. Os desfechos principais analisados foram a redução da espasticidade, medida por escalas validadas como a Ashworth Scale e a Fugl-Meyer Assessment for Upper Extremity (FMA-UE), além de qualidade de vida, segurança e efeitos adversos.

Tabela 1 – Estratégia PICO

Elemento PICO	Descrição
População	Pacientes diagnosticados com doenças neurológicas causadoras de espasticidade, especificamente AVC, esclerose múltipla ou doença do neurônio motor superior no encéfalo.
Intervenção	Tratamentos envolvendo o uso de canabidiol (CBD) isoladamente ou em combinação com tetraidrocanabinol (THC).
Comparação	Grupos placebo, tratamentos convencionais para espasticidade, ou ausência de tratamento.
Desfecho	Redução da espasticidade medida por escalas como a Ashworth Scale, a Fugl-Meyer Assessment for Upper Extremity (FMA-UE) ou NRS (para esclerose múltipla), qualidade de vida, segurança e efeitos adversos.

**Fonte:** do autor.

## 4.2 TRIAGEM

A triagem inicial dos estudos foi conduzida com base nos títulos e resumos obtidos de diversas bases de dados, incluindo LILACS, Cochrane Library, PubMed/MEDLINE e ScienceDirect, utilizando uma estratégia de busca detalhada. Esta busca foi complementada pelo uso de ferramentas adicionais como ResearchRabbit para explorar estudos relacionados e SciSpace para a identificação de artigos e temas relevantes. Para exemplificar, a estratégia de busca utilizada no PubMed foi a seguinte:

*“Cannabidiol” [MeSH Terms] OR “CBD”) AND (“Tetrahydrocannabinol” [MeSH Terms] OR “THC”) AND (“Spasticity” [MeSH Terms] OR “Muscle Spasticity”) AND (“Neurological Diseases” [MeSH Terms] OR “Stroke” [MeSH Terms] OR “Multiple Sclerosis” [MeSH Terms]*

Os critérios de inclusão para esta revisão sistemática foram:

- a) estudos que envolvessem pacientes diagnosticados com distúrbios neurológicos que causam espasticidade, como AVC, doença de Parkinson, esclerose múltipla ou outros;
- b) estudos que utilizassem CBD isolado ou em combinação com THC como intervenção;
- c) ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos observacionais e estudos de caso que relatassem resultados quantitativos relacionados à espasticidade;
- d) Estudos publicados em inglês ou português.

Os critérios de exclusão incluíram:

- a) estudos que não abordassem diretamente o uso de canabinóides para o tratamento da espasticidade;
- b) revisões sistemáticas, editoriais e cartas ao editor sem dados originais;
- c) estudos com populações pediátricas ou com outras condições médicas que não se enquadrassem nos critérios de inclusão;
- d) estudos com metodologia inadequada ou com falta de clareza nos resultados.

Após a triagem inicial dos títulos e resumos, os estudos que potencialmente atendiam aos critérios de inclusão foram submetidos a uma revisão completa do texto. Esta revisão foi realizada por dois revisores independentes para garantir a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão delineados no protocolo de revisão. A plataforma Rayyan foi utilizado para facilitar a seleção e revisão dos artigos entre os pares, permitindo uma comparação eficaz das decisões dos revisores e ajudando na resolução de discrepâncias. Em casos de desacordo entre os revisores, a resolução foi feita por meio de discussão e, se necessário, com a intervenção de um terceiro revisor para garantir a imparcialidade.

Este processo rigoroso de seleção assegurou que apenas os estudos mais relevantes e metodologicamente sólidos fossem incluídos na análise final. A utilização de múltiplas bases de dados e ferramentas adicionais garantiu uma abrangência na busca e uma seleção precisa dos estudos, contribuindo para a robustez e a confiabilidade dos resultados desta revisão sistemática.

### 4.3 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração de dados foi padronizada em todos os estudos selecionados utilizando um formulário especificamente projetado para essa finalidade. Esse formulário detalhado permitiu a coleta e o registro sistemáticos de todas as informações pertinentes, assegurando a consistência e a precisão dos dados extraídos. Foram capturadas informações sobre o desenho do estudo, incluindo o tipo de estudo (randomizado, observacional, intervencionista, etc.), a amostra, e a metodologia empregada. Além disso, detalhes sobre a demografia dos participantes, como idade e características clínicas específicas, foram registrados para garantir uma compreensão completa do contexto em que as intervenções foram aplicadas.

O formulário também incluiu campos específicos para documentar as particularidades das intervenções. Isso abrangeu informações sobre as dosagens de CBD e THC utilizadas, a forma de administração (oral, tópica, etc.), a duração do tratamento e quaisquer combinações de medicamentos. Ao capturar essas especificidades, pudemos comparar diretamente as intervenções entre os diferentes estudos e avaliar como as variáveis de tratamento influenciaram os desfechos. Além disso, os desfechos medidos em cada estudo foram cuidadosamente registrados, incluindo as ferramentas de avaliação utilizadas para medir a espasticidade (como a Ashworth Scale e a Fugl-Meyer Assessment for Upper Extremity) e outros desfechos relevantes, como a qualidade de vida e a ocorrência de efeitos adversos.

Após a coleta detalhada dos dados, todas as informações extraídas foram meticulosamente registradas em um banco de dados no MS Excel. Este banco de dados facilitou a organização e a análise dos dados, permitindo uma síntese clara e estruturada das evidências. O uso do Microsoft Excel também possibilitou a realização de análises quantitativas e qualitativas, ajudando a identificar padrões e tendências nos dados coletados. Esse processo rigoroso de extração e registro de dados foi crucial para garantir a integridade e a validade dos achados da revisão sistemática.

### 4.4 SÍNTESE

A síntese foi cuidadosamente estruturada em torno de temas-chave que emergiram consistentemente nos estudos revisados. Primeiramente, a dosagem de canabinóides foi um aspecto central, com diferentes estudos utilizando variadas doses de CBD e THC, revelando uma relação dose-resposta significativa para a redução da espasticidade. A duração do tratamento foi outro tema crítico, onde se observou que períodos mais prolongados de uso de canabinóides tendem a resultar em melhores desfechos clínicos. Além disso, a análise dos efeitos colaterais mostrou que, embora os canabinóides geralmente tenham sido bem tolerados, efeitos adversos leves a moderados, como sonolência e fadiga, foram comuns, indicando a necessidade de monitoramento contínuo dos pacientes.

Outro tema essencial abordado foi a diversidade de doenças neurológicas tratadas nos estudos. A eficácia dos canabinóides variou conforme o tipo de doença neurológica, com algumas condições, como a esclerose múltipla, mostrando respostas mais robustas em comparação com outras, como o AVC. Esta variação ressalta a importância de considerar as características específicas de cada condição ao avaliar a eficácia e a segurança dos tratamentos com canabinóides. Em resumo, a síntese narrativa proporcionou uma visão abrangente das evidências atuais sobre a eficácia e a segurança dos canabinóides no tratamento da espasticidade, destacando a necessidade de abordagens personalizadas e contínuas pesquisas para otimizar os regimes de tratamento.

## 4.5 ANÁLISE

Análises de subgrupos foram um componente crítico desta revisão, focando em variações nos resultados com base em diferentes doenças neurológicas e demografia dos pacientes. Essa abordagem não só aumentou a granularidade da revisão, mas também permitiu a identificação de fatores específicos que influenciaram os perfis de eficácia e segurança dos tratamentos com canabinóides em populações de pacientes diversas.

### 4.5.1 Análise de vieses

Utilizamos duas ferramentas distintas para a avaliação do risco de viés. A Newcastle-Ottawa Scale (NOS) foi aplicada aos estudos observacionais, considerando três principais dimensões: a seleção dos participantes, que avalia a representatividade da amostra e a adequação dos grupos controle; a comparabilidade, que examina o rigor na comparação entre os grupos de exposição e controle; e os desfechos, que envolvem a análise da adequação dos métodos de mensuração dos resultados e a confiabilidade no acompanhamento dos participantes. Para os estudos intervencionistas, como ensaios clínicos, utilizamos a Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0), a qual aborda múltiplos vieses. O viés de seleção foi avaliado a partir do método de alocação dos participantes nos grupos. O viés de desempenho foi investigado por meio da análise do processo de cegamento de participantes e pesquisadores. O viés de detecção foi examinado quanto à qualidade do cegamento na mensuração dos desfechos, enquanto o viés de atrito considerou a taxa de desistência e a forma como os dados dos participantes que abandonaram o estudo foram tratados. Por fim, o viés de relato foi analisado com base na completude e transparência na divulgação dos desfechos previamente planejados. O uso dessas ferramentas permite uma avaliação detalhada e rigorosa dos potenciais vieses, conferindo maior robustez e credibilidade às conclusões dos estudos incluídos.

## 5 RESULTADOS

A pesquisa realizada para esta revisão sistemática resultou em um total de 329 registros identificados através de diversas bases de dados e ferramentas auxiliares. A distribuição dos registros por banco de dados foi a seguinte: PubMed (85), ScienceDirect (75), Cochrane (1), LILACS (12), ResearchRabbit IA (26) e SciSpace (130). Utilizando a estratégia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), a seleção dos estudos foi conduzida de maneira rigorosa e estruturada.

### 5.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS

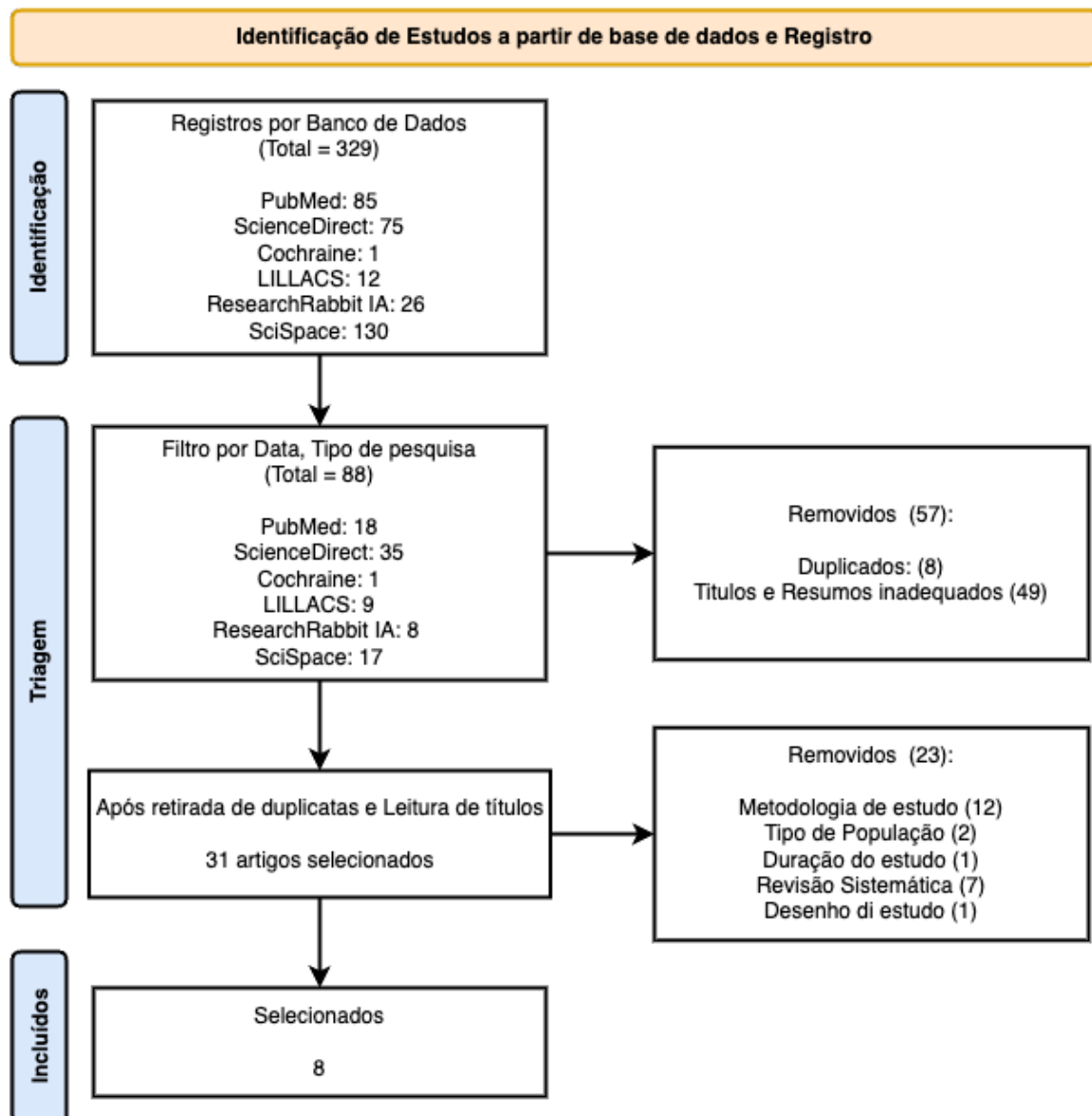
Inicialmente, 329 registros foram identificados. Após a remoção de duplicatas e a aplicação de critérios de inclusão e exclusão específicos, 88 registros foram considerados relevantes para uma análise mais aprofundada. A aplicação dos filtros por data e tipo de pesquisa resultou na seguinte distribuição: PubMed: 18; ScienceDirect: 35; Cochrane: 1; LILACS: 9; ResearchRabbit IA: 8; SciSpace: 17. A leitura dos títulos e resumos desses 88 artigos resultou na exclusão de 57 estudos que não atendiam aos critérios de inclusão detalhados.

### 5.2 ELEGIBILIDADE E INCLUSÃO DE ESTUDOS

Dos 31 artigos selecionados para leitura completa, 23 foram removidos pelas seguintes razões: Metodologia de estudo inadequada: 12; Tipo de população: 2; Duração do estudo: 1; Tipo de estudo Inadequado: 7; Desenho do estudo inadequado: 1. Isso resultou na inclusão de 8 estudos para a análise final. Estes estudos foram analisados detalhadamente, e os dados foram extraídos e registrados em uma planilha de Excel para facilitar a síntese dos resultados.

A figura 1, representa a estratégia PRISMA para seleção dos artigos.

Figura 1 – Protocolo PRISMA para seleção de Artigos



Fonte: do autor.

### 5.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os 8 estudos selecionados abordaram diversos aspectos do uso de canabinóides no tratamento da espasticidade em distúrbios neurológicos. Segundo Trojano (2016), que avaliou, ao final do estudo, 409 pessoas, divididos em dois protocolos do estudo MOVE 2, um na Itália e um na Alemanha, utilizando THC:CBD na relação de 2,7:2,5mg, foram necessário doses médias de 12,75-17mg/dia de CBD, que resultaram em uma redução significativa na espasticidade medida pela Ashworth Scale, com poucos efeitos colaterais e nenhum efeito colateral severo.

Marinelli *et al.* (2022) no estudo avaliando o uso de THC:CBD para pacientes pós-

AVC não encontrou melhora significativa na espasticidade, embora os pacientes tenham relatado melhora. A dose média foi de 24,3:22,5mg de THC:CBD, em um estudo cross-over por 10 semanas. Um viés identificado foi o tempo de tratamento de 10 semanas, com tempo de uso de medicação por 4 semanas entre os grupos Placebo e THC:CBD.

O estudo de Collin *et al.* (2010) relatou grande melhora na espasticidade após uso por 14 semanas, contudo não encontrou relevância estatística com o placebo. Diferentemente, Guger, Hatschenberger e Leutmezer (2023), encontrou em um estudo observacional com 40 pacientes, uma melhora de 39% da espasticidade em uso por 3 meses. Fato também encontrado por Frechín (2018) em um estudo observacional que avaliou 42 pacientes, com uma redução significativa (P-valor <0,0001) da espasticidade após 32 meses de uso em média. Os estudos de Patti *et al.* (2020) também encontraram uma redução significativa da espasticidade após análise de 1432 pacientes no estudo SAVANT, acompanhando os pacientes por 12 semanas. Além do uso para esclerose múltipla dos estudos anteriores, foi encontrado no estudo de Meyer *et al.* (2019) uma redução da espasticidade e melhora da qualidade de vida nos pacientes vítimas de Esclerose lateral Amiotrófica.

A dose média encontrada nos estudos foi de 13,77mg-24,3mg de THC e 12,75-22,5mg de CBD. Como todos os estudos usaram como referência a droga Nabiximols, que apresenta uma concentração de 1:1 de THC:CBD e seu mecanismo de uso é por jatos com 2,7:2,5mg de THC:CBD por jato, a média de jatos por dia foi de 5,1-9 jatos/dia, com oscilações ao longo dos estudos. Embora os estudos de Meuth *et al.* (2020) não tenham mencionado a dose utilizada, também foi encontrada uma redução significativa da espasticidade nos pacientes com Esclerose Múltipla. A síntese das pesquisas encontra na tabela 2.

Tabela 2 – Resumo dos estudos selecionados

(continua)

Autor	Tipo de estudo	Patologia	Amostra	Resultados	Tempo do estudo	Dose Utilizada	Efeitos Colaterais Graves
				Alemanha: Redução da		Alemanha: 18,36mg de	
Trojano, M (2016)	Obs. Prosp.	Esclerose Multipla	Alemanha: 166 Italia: 158	EAM de 3 ( $\pm 0,8$ ) para 2,7( $\pm 0,9$ ) Itália: Redução da EAM de 2,6 ( $\pm 0,8$ ) para 2,2( $\pm 0,9$ ) Sem diferença	3 meses	THC/17mg de CBD por dia Italia: 13,77mg de THC/12,75mg de CBD por dia	Alemanha: 16,6% Italia: 13,1%
Marinelli, L (2022) et al	Inter. Cross-over	AVC	34	entre placebo e CBD:THC Melhora de 2,17 para 2,01 pontos na EAM.	10 semanas	THC/22,5mg de CBD por dia	2 pacientes
Collin C, et al (2010)	Inter.	Esclerose Multipla	337	(-0,16)Sem sigficância estatística em relação ao placebo Diminuição da Espasticidade	14 semanas	Não Mencionado	15 pacientes
Guger, M et al (2023)	Obs. Prosp.	Esclerose Multipla	40	em 39%. (6,5( $\pm 1,8$ )) para 3,9( $\pm 2$ ) Diminuição da Espasticidade	3 meses	THC/18,25mg de CBD por dia 15,12mg de	27 pacientes
Frechin, J. M (2017)	Obs. retro.	Esclerose Multipla	42	de 7.8( $\pm 1,4$ ) para 6,3( $\pm 1,9$ ) (P-valor < 0,0001) Demonstrou melhora na qualidade de vida e	31.9 meses	THC/14mg de CBD por dia	Não mencionado
Meyer, T et al (2017)	Coorte Retro.	Esclerose Lateral Amniotrófica	32	diminuição da espasticidade NRS- 4.67-3,36 (P-valor <0.001)	Não mencionado	14,85mg de THC/13,75mg de CBD por dia	Não mencionado

Tabela 2 – Resumo dos estudos selecionados

							(conclusão)
Autor	Tipo de estudo	Patologia	Amostra	Resultados	Tempo do estudo	Dose Utilizada	Efeitos Colaterais Graves
				Diminuição da Espasticidade			
Meuth, S.G (2020)	Inter.	Esclerose Multipla	106	em 3,21(±2,34) comparado com placebo 1,8 (±2,43) 70,5%	12 semanas	Não Definido	19 pacientes
Patti, F et al (2020)	Obs. Retro.	Esclerose Multipla	1432	apresentaram melhora >20% na espasticidade	1 mês	16,74mg de THC/15,5mg de CBD por dia	Não mencionado

**Fonte:** do autor

CBD: Canabidiol, THC: Tetrahydrocanabidiol, EAM: Escala de Ashworth Modificada, mg: miligrama. Inter.: Intervencionista, Obs. Observacional, Retro.: Retrospectivo, Prosp.: Prospectivo

#### 5.4 SEGURANÇA

A maioria dos estudos reportou que os tratamentos com canabinóides foram bem tolerados. Efeitos adversos leves a moderados, como sonolência e fadiga, foram comuns, com poucos pacientes relatando efeitos adversos graves. Este perfil de segurança favorável apoia o uso de canabinóides como uma opção terapêutica viável para a espasticidade em distúrbios neurológicos, embora o monitoramento contínuo seja recomendado.

#### 5.5 ANÁLISE DE VIESES

A avaliação dos vieses nos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi conduzida utilizando duas ferramentas específicas para cada tipo de estudo: a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos observacionais e a Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0) para os ensaios clínicos randomizados. A escolha dessas ferramentas permitiu uma avaliação criteriosa da qualidade metodológica e dos potenciais vieses presentes em cada estudo, proporcionando uma análise robusta dos achados.

Nos estudos observacionais, a aplicação da Escala NOS revelou uma qualidade metodológica moderada, com as pontuações variando entre 6/9 e 8/9. O domínio de seleção,

que avalia a representatividade das coortes e a adequação dos grupos de comparação, foi considerado satisfatório na maioria dos estudos, refletindo a utilização de amostras bem definidas e representativas das populações estudadas. Por outro lado, o domínio de comparabilidade foi o mais fraco, evidenciando uma limitação recorrente nos estudos observacionais, que é a falta de controle adequado para variáveis de confusão.

O estudo de Patti *et al.* (2020), embora retrospectivo, apresentou uma das melhores pontuações (8/9) devido à excelência no domínio de seleção e à robustez na avaliação dos desfechos. No entanto, assim como os outros estudos observacionais, apresentou limitações na comparabilidade, o que é uma característica comum em estudos não randomizados. Os estudos de Trojano (2016), Guger *et al.* (2023) e Frechín (2018), com pontuações de 6/9, também destacaram-se pela adequada seleção das coortes e pela confiabilidade na mensuração dos desfechos, embora tenham enfrentado as mesmas dificuldades no controle das variáveis de confusão. Meyer *et al.* (2017), com uma pontuação de 7/9, teve boa avaliação nos desfechos e seleção, mas compartilhou os mesmos desafios de comparabilidade com os demais.

Nos ensaios clínicos randomizados, avaliados com a ferramenta Cochrane RoB 2.0, a qualidade metodológica foi, em geral, satisfatória, com baixo risco de viés de seleção, o que reflete a adequação dos procedimentos de randomização utilizados. Entretanto, os ensaios enfrentaram desafios relacionados ao viés de desempenho, com classificação moderada em vários estudos. Isso decorre da dificuldade em garantir o cegamento completo de participantes e pesquisadores, uma questão particularmente complexa em estudos de intervenções com efeitos perceptíveis, como o uso de canabinóides. A ausência de cegamento adequado pode influenciar a percepção dos participantes e o comportamento dos pesquisadores, levando a um risco potencial de superestimação dos efeitos benéficos das intervenções.

O viés de detecção também foi avaliado como moderado em alguns estudos, como em Marinelli *et al.* (2012), onde o cegamento dos avaliadores de desfechos não foi totalmente garantido, aumentando a possibilidade de subjetividade na avaliação dos resultados. Outro aspecto importante a ser destacado nos ensaios clínicos foi o viés de atrito, especialmente no estudo de Meuth *et al.* (2020), onde houve uma taxa significativa de perdas de seguimento ao longo do estudo. A inadequação no tratamento dessas perdas pode distorcer os resultados finais, uma vez que os participantes que abandonam o estudo podem ter características ou desfechos diferentes daqueles que completam a intervenção. Além disso, o viés de relato foi considerado baixo na maioria dos estudos, sugerindo que os ensaios foram, em geral, transparentes em relatar os desfechos planejados e obtidos.

As tabelas a seguir resumem as análises de vieses encontrados.

Tabela 3 – Análise de Vieses de Estudos Observacionais (Escala NOS)

Estudo	Seleção (4)	Comparabilidade (2)	Desfecho (3)	Total (9)
Trojano (2016)	3	1	2	6/9
Guger <i>et al.</i> (2023)	3	1	2	6/9
Frechín (2018)	3	1	2	6/9
Meyer <i>et al.</i> (2017)	3	1	3	7/9
Patti <i>et al.</i> (2020)	4	1	3	8/9

**Fonte:** do autor.

Tabela 4 – Análise de Vieses de Estudos Intervencionistas (Cochrane RoB 2.0)

Estudo	Viés de Seleção	Viés de Desenpenho	Viés de detecção	Viés de Atrito	Vies de Relato
Marinelli <i>et al.</i> (2012)	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo
Collin <i>et al.</i> (2010)	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo
Meuth <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo

**Fonte:** do autor.

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos analisados sobre o uso de spray de THC/CBD no tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla (EM) apresentam uma consistente evidência de eficácia. A pesquisa de Donato *et al.* (2016) revelou uma redução significativa da espasticidade medida pela Escala de Ashworth modificada, corroborando com a literatura, que indica a eficácia dos canabinóides na redução dos sintomas motores associados à espasticidade. Testes neurofisiológicos realizados nesse estudo também mostraram melhorias significativas, indicando não apenas o alívio sintomático, mas também possíveis efeitos na neuroplasticidade dos pacientes.

Em apoio a esses achados, o estudo de Oreja-Guevara *et al.* (2015) demonstrou que o tratamento com spray de THC/CBD tem boa tolerabilidade a longo prazo, com benefícios sustentados na redução da espasticidade em até 12 meses de uso contínuo. Essa evidência de eficácia e tolerabilidade ao longo de um período prolongado é crucial, visto que muitos pacientes com esclerose múltipla requerem terapias de manutenção para o controle contínuo da espasticidade, uma condição que se agrava com a progressão da doença. A manutenção de efeitos terapêuticos ao longo de 12 meses demonstra que o uso de THC/CBD pode ser uma estratégia viável a longo prazo.

Francesco Patti *et al.* (2020), em um estudo com uma amostra significativa de 1432 pacientes, também destacaram a eficácia do spray oromucoso de THC/CBD, onde 70,5% dos pacientes relataram uma redução de pelo menos 20% na espasticidade após um mês de tratamento. Este dado reforça a importância de intervenções precoces e sustentadas, especialmente em pacientes com espasticidade moderada a grave. Esse estudo também destaca a importância de ajustes personalizados de dosagem, o que pode maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os efeitos adversos. A variação na dosagem diária média encontrada entre os estudos, de 5,1 a 9 sprays por dia, evidencia a necessidade de uma abordagem individualizada, respeitando as respostas fisiológicas e a tolerância de cada paciente.

Estudos revisados, como o de Martinez-Paz *et al.* (2023), indicam que o uso de sprays de THC/CBD pode ser mais eficaz na redução da espasticidade em pacientes com EM do que a simples otimização das doses de medicamentos antiespásticos de primeira linha. Esse achado sugere que a abordagem combinada ou a substituição dos tratamentos tradicionais por canabinóides pode proporcionar um maior controle dos sintomas em pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais. Isso sublinha a importância de considerar os canabinóides como uma opção terapêutica relevante, especialmente em casos de espasticidade refratária.

A combinação de intervenções farmacológicas com abordagens não farmacológicas, como a fisioterapia, também mostrou resultados promissores. Grimaldi *et al.* (2019) observaram que a adição de fisioterapia ao uso de Nabiximols® (THC:CBD) aumentou a

probabilidade de uma resposta clinicamente relevante após 12 semanas de tratamento combinado. Isso reforça a noção de que o tratamento da espasticidade deve ser multidimensional, envolvendo tanto o uso de agentes farmacológicos quanto intervenções físicas para melhorar a função muscular e a qualidade de vida dos pacientes.

Outro aspecto relevante discutido por Paolicelli *et al.* (2016) é a dose média de sprays diários utilizada pelos pacientes com espasticidade refratária, que variou entre 5 e 6,5 sprays por dia. Isso indica uma variabilidade significativa nas necessidades de dosagem entre os pacientes, com doses sendo ajustadas ao longo do tratamento para equilibrar os benefícios e efeitos adversos. Esses achados sugerem que, embora a terapia com THC:CBD seja eficaz, a monitorização contínua e os ajustes de dosagem são essenciais para otimizar os resultados, garantindo um alívio eficaz da espasticidade com o menor risco possível de efeitos adversos.

Os efeitos adversos do tratamento com THC:CBD foram, em sua maioria, leves a moderados, com sonolência e tontura sendo os mais frequentemente relatados. Estudos como o de Thomas Meyer *et al.* (2019) confirmam essa tendência, com poucos casos de eventos adversos graves ou interrupção do tratamento devido a efeitos colaterais. Isso demonstra que, embora os canabinóides tenham potencial para causar efeitos adversos, eles são geralmente manejáveis e não comprometem significativamente o uso contínuo do tratamento.

Funke *et al.* (2018) também relataram alta satisfação dos pacientes com o tratamento, indicando que a percepção dos benefícios supera os efeitos adversos, desde que haja um controle adequado da dosagem. Esse aspecto é importante no manejo da espasticidade, já que a adesão ao tratamento é um fator crucial para o sucesso a longo prazo. Melhorias na tolerabilidade do tratamento, como a intervenção com goma de mascar sem açúcar, conforme descrito por Lus *et al.* (2018), são práticas simples, mas eficazes, para melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento com THC/CBD.

Por outro lado, algumas limitações metodológicas foram identificadas nos estudos revisados, como a falta de cegamento adequado em ensaios clínicos, o que pode introduzir viés de desempenho e detecção. Estudos como o de Marinelli *et al.* (2012) enfrentaram desafios com o cegamento dos participantes e avaliadores, o que pode ter influenciado a subjetividade na avaliação dos resultados. Além disso, a alta taxa de desistência, como observada em alguns estudos de longo prazo, pode ter introduzido viés de atrito, afetando a representatividade dos resultados, especialmente se os pacientes que desistiram do estudo apresentavam características clínicas diferentes daqueles que o completaram.

Estudos observacionais, embora contribuam com dados importantes sobre a eficácia e segurança do THC:CBD, estão mais suscetíveis ao viés de seleção. O estudo de Javier Mallada Frechín (2018), por exemplo, relatou uma alta taxa de perda de seguimento, o que pode ter influenciado os resultados, especialmente se os pacientes que desistiram do estudo foram aqueles que apresentaram menos benefícios ou mais efeitos adversos. Isso

ressalta a importância de estudos randomizados controlados para reduzir o impacto dessas limitações e fornecer evidências mais robustas.

Adicionalmente, a variabilidade na qualidade metodológica dos estudos revisados também foi um desafio, com a maioria dos estudos observacionais apresentando pontuações moderadas na escala de Newcastle-Ottawa, especialmente em relação à comparabilidade dos grupos de estudo. A falta de ajuste adequado para variáveis de confusão, como idade, gravidade da doença e comorbidades, pode influenciar os desfechos e reduzir a força das conclusões sobre a eficácia dos canabinóides. Ensaio clínico randomizado, como o de Patti *et al.* (2020), apresentaram melhores resultados metodológicos, com um menor risco de viés de seleção e relato, devido ao uso adequado de randomização e transparência no relato dos desfechos.

Finalmente, o uso do spray de THC:CBD parece ser uma alternativa viável e eficaz para o tratamento da espasticidade refratária em pacientes com EM. No entanto, a heterogeneidade dos resultados entre os estudos destaca a necessidade de regimes de tratamento personalizados, adaptados às características clínicas de cada paciente. Essa abordagem personalizada pode ajudar a maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos de efeitos adversos, especialmente em casos onde as terapias convencionais falharam em proporcionar alívio adequado.

## 7 CONCLUSÃO

A revisão sistemática forneceu evidências convincentes de que o uso de canabinóides, particularmente o spray de THC/CBD, é eficaz no manejo da espasticidade associada à esclerose múltipla, com melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. Os estudos indicam que a adição de canabinóides ao tratamento antiespástico convencional pode proporcionar benefícios terapêuticos adicionais, especialmente em pacientes com espasticidade refratária. A maioria dos estudos também relatou que os tratamentos com THC/CBD foram bem tolerados, com efeitos adversos leves a moderados, e a necessidade de ajustes personalizados de dosagem foi amplamente reconhecida como essencial para otimizar os resultados.

No entanto, a variabilidade dos resultados e a heterogeneidade metodológica entre os estudos destacam a necessidade de mais pesquisas rigorosas e bem delineadas. Ensaio clínicos randomizados controlados, com cegamento adequado e acompanhamento de longo prazo, são essenciais para confirmar esses achados e padronizar os protocolos de tratamento. Além disso, é crucial expandir a pesquisa sobre canabinóides para outras condições neurológicas além da esclerose múltipla, como acidente vascular cerebral e doenças do neurônio motor superior, para garantir que um espectro mais amplo de pacientes possa se beneficiar desse tratamento promissor.

## REFERÊNCIAS

- BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. Parkinson disease. **European Journal of Neurology**, Londres, v. 27, p. 27 – 42, Nov. 2019.
- BALL, N. *et al.* Parkinson's disease and the environment. **Frontiers Neurology**, Lausanne, v. 10, p. 1 – 8, Mar. 2019.
- BARTEN, L. J. *et al.* New approaches in the management of multiple sclerosis. **Drug Design, Development and Therapy**, Auckland, v. 4, n. 24, p. 343 – 366, Nov. 2010.
- BIRNS, J.; FITZPATRICK, M. Management of spasticity: A brief overview of educational and pharmacological therapies. **British Journal of Neuroscience Nursing**, Londres, v. 4, n. 8, p. 370 – 373, Sep. 2008.
- BRUNO, A.; DOLCETTI, E.; CENTONZE, D. Theoretical and therapeutic implications of the spasticity-plus syndrome model in multiple sclerosis. **Frontiers Neurology**, Lausanne, v. 12, n. 1, p. 1 – 7, Feb. 2022.
- BURKE, D.; WISSEL, J.; DONNAN, G. Pathophysiology of spasticity in stroke. **Neurology**, Minneapolis, v. 80, n. 2, p. S20 – S26, Janeiro 2013.
- CIMINO, V.; CHISARI, C. G.; PATTI, F. Spasticity and dystonia: a brief review. In: LARRIVEE, D. (ed.). **Neurostimulation and neuromodulation in contemporary therapeutic practice**. 1. ed. Londres: IntechOpen, 2020. cap. 6, p. 1 – 22.
- COLLIN, C. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. **Neurological Research**, Abingdon, v. 32, n. 5, p. 451 – 459, June 2010.
- COMI, G. *et al.* Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 27, n. 2, p. 445 – 453, Oct. 2019.
- COSTA, P. A. da *et al.* CBD de espectro completo ou purificado: qual o melhor tratamento para epilepsia? **Revista de Neurociências**, São Paulo, v. 30, p. 1 – 24, abr. 2022.
- DRESSLER, D. *et al.* Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. **Journal of neurology**, Heildeberg, v. 265, n. 4, p. 856 – 862, Apr. 2018.
- FELDMAN, E. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet**, Londres, v. 3, p. 1363 – 1380, Oct. 2022.
- FRANCISCO, G. E. *et al.* Post-stroke spasticity. In: PLATZ, T. (ed.). **Clinical pathways in stroke rehabilitation: evidence-based clinical practice recommendations**. 1<sup>st</sup> ed. Cham: Springer, 2021. cap. 11, p. 149 – 173.
- FRECHÍN, J. M. Effect of tetrahydrocannabinol:cannabidiol oromucosal spray on activities of daily living in multiple sclerosis patients with resistant spasticity: a retrospective, observational study. **Neurodegener Dis Manag**, Londres, v. 8, n. 3, p. 151 – 159, 5 2018.
- FRIEDMAN, D.; FRENCH, J. A.; MACCARRONE, M. Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders. **Lancet Neurology**, Londres, v. 18, n. 5, p. 504 – 512, May 2019.

GUGER, M.; HATSCHENBERGER, R.; LEUTMEZER, F. Non-interventional, prospective, observational study on spasticity-associated symptom control with nabiximols as add-on therapy in patients with multiple sclerosis spasticity in Austria. **Brain and Behavior**, Oxford, v. 13, p. 1 – 10, Mar. 2023.

HAMPSON, A. J. *et al.* Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 95, p. 8268 – 8273, July 1998.

HUGOS, C. L.; CAMERON, M. H. Assessment and measurement of spasticity in MS: state of the evidence. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, Londres, v. 19, n. 10, p. 1 – 11, Aug. 2019.

JENSEN, I. *et al.* Case report: Early-onset Parkinson's disease with initial spastic paraparesis and hyperreflexia caused by compound heterozygous PRKN-gene exon 2 and 4 deletions. **Frontiers Neurology**, Lausanne, v. 13, n. 1, p. 1 – 6, Nov. 2022.

KEENAN, E. Spasticity management, part 1: An educational approach to person-centred care. **British Journal of Neuroscience Nursing**, Londres, v. 5, p. 260 – 263, June 2009.

KHAKSAR, S.; BIGDELI, M. R. Correlation between cannabidiol-induced reduction of infarct volume and inflammatory factors expression in ischemic stroke model. **Basic and Clinical Neuroscience**, Teerã, v. 8, n. 2, p. 139 – 146, Mar. 2017.

KOCH-HENRIKSEN, N.; MAGYARI, M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. **Nature Reviews. Neurology**, Londres, v. 17, n. 11, p. 676 – 688, Nov. 2021.

KRYLOVA, L.; KHASANOVA, D.; AGAFONOVA, N. Current trends in the rehabilitation of patients with spastic paresis with focal brain damage. **Meditsinskiy Sovet**, Moscou, v. 10, p. 101 – 107, Oct. 2021.

LEO, A. *et al.* Spasticity management: the current state of transcranial neuromodulation. **PM & R : The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation**, Nova York, v. 9, n. 10, p. 1020 – 1029, Oct. 2017.

LI, S. Spasticity, motor recovery, and neural plasticity after stroke. **Frontiers in Neurology**, Lausanne, v. 8, n. 120, p. 1 – 8, Apr. 2017.

LI, S. *et al.* A unifying pathophysiological account for post-stroke spasticity and disordered motor control. **Frontiers in Neurology**, Lausanne, v. 10, n. 468, p. 1 – 8, May 2019.

LUO, Z. *et al.* Advanced quantitative estimation methods for spasticity: a literature review. **The Journal of International Medical Research**, Londres, v. 48, n. 3, p. 1 – 13, Dec. 2019.

MARINELLI, L. *et al.* A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC:CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity. **BMJ Open**, Londres, v. 7, n. 9, p. 1 – 6, July 2017.

MARINELLI, L. *et al.* Cannabinoid effect and safety in spasticity following stroke: a double-blind randomized placebo-controlled study. **Frontiers Neurology**, Lausanne, v. 13, p. 1 – 11, June 2022.

MCGREGOR, M. M.; NELSON, A. B. Circuit mechanisms of parkinson's disease. **Neuron**, Cambridge, v. 101, n. 6, p. 1042 – 1056, Mar. 2019.

MCINTYRE, A. *et al.* A systematic review and meta-analysis on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for spasticity poststroke. **PM & R : The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation**, Nova York, v. 10, n. 3, p. 293 – 302, Mar. 2018.

MEUTH, S. G. *et al.* Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. **Int J Neurosci**, Abingdon, v. 130, n. 12, p. 1199 – 1205, 2 2020.

MEYER, T. *et al.* Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). **BMC neurology**, Londres, v. 18, n. 222, p. 1 – 13, Sep. 2019.

NAIR, K. P. S.; MARSDEN, J. The management of spasticity in adults. **BMJ Open**, Londres, v. 349, p. 1 – 10, Aug. 2014.

NORBYE, A. D.; MIDGARD, R.; THRANE, G. Spasticity, gait, and balance in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. **Physiotherapy Research International : The Journal for Researchers and Clinicians in Physical Therapy**, Hoboken, v. 25, n. 1, p. 1 – 9, May 2019.

O'BRIEN, C. F.; SEEBERGER, L.; SMITH, D. B. Spasticity after stroke. Epidemiology and optimal treatment. **Drugs Aging**, Auckland, v. 9, n. 5, p. 332 – 340, Nov. 1996.

OU, Z. *et al.* Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 9, n. 1, p. 1 – 16, Dec. 2021.

PATTI, F. *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**, Heildeberg, v. 41, n. 10, p. 2905 – 2913, Oct. 2020.

PERTWEE, R. G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacology & Therapeutics**, Amsterdã, v. 74, n. 2, p. 129 – 180, Feb. 1997.

RICE, J.; CAMERON, M. Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, Nova York, v. 18, n. 8, p. 1 – 10, Aug. 2017.

ROVARE, V. P. da *et al.* Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Complementary Therapies in Medicine**, Amsterdã, v. 34, p. 170 – 185, Aug. 2017.

SOMMERFELD, D. K. *et al.* Spasticity after stroke: it's occurrence and association with motor impairments and activity limitations. **Stroke**, Filadélfia, v. 35, n. 1, p. 134 – 139, Jan. 2004.

SONTHEIMER, H. Parkinson Disease. *In*: SONTHEIMER, H. (ed.). **Diseases of the nervous system**. Amsterdã: [s.n.], 2020. cap. 5, p. 133 – 164.

TEREZA, D. M. *et al.* Stroke epidemiology in southern Brazil: Investigating the relationship between stroke severity, hospitalization costs, and health-related quality of life. **An Acad Bras Cienc**, Rio de Janeiro, v. 94, n. 2, p. 3 – 14, abr. 2022.

TOMASSINI, V. *et al.* Assessing the neurophysiological effects of cannabinoids on spasticity in multiple sclerosis. **Journal of Neuroscience and Rehabilitation**, Fremont, v. 1, n. 2, p. 1 – 13, Nov. 2014.

TROJANO, M. THC:CBD Observational study data: evolution of resistant ms spasticity and associated symptoms. **European Neurology**, Basilea, v. 75, n. 1, p. 4 – 8, Feb. 2016.

TROMPETTO, C. *et al.* Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. **BioMed Research International**, Cairo, v. 354906, p. 1 – 8, Oct. 2014.

WHITING, P. F. *et al.* Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. **JAMA**, Chicago, v. 313, n. 24, p. 2456 – 2473, June 2015.

## ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE ARTIGOS

### Informações Gerais

Título do Artigo:

Autores:

Ano de Publicação:

Fonte/Banco de Dados:

Idioma do Artigo:

### Critérios de Elegibilidade

1. O estudo envolve pacientes diagnosticados com distúrbios neurológicos que causam espasticidade?

Sim  Não

2. O estudo utiliza CBD isolado ou em combinação com THC como intervenção?

Sim  Não

3. O tipo de estudo é ensaio clínico randomizado (ECR) ou estudo observacional que relata resultados quantitativos relacionados à espasticidade?

Sim  Não

### Critérios de Exclusão

1. O estudo aborda diretamente o uso de canabinóides para o tratamento da espasticidade?

Sim  Não

2. O estudo é uma revisão sistemática, editorial ou carta ao editor sem dados originais?

Sim  Não

3. O estudo inclui populações pediátricas ou com outras condições médicas que não se enquadram nos critérios de inclusão?

Sim  Não

4. O estudo possui metodologia adequada e clareza nos resultados?

Sim  Não

### Avaliação Detalhada do Estudo

Desenho do Estudo:

Observacional.  Intervencionista  Retrospectivo.  Prospectivo

Outro

Número de participantes:

Intervenções Utilizadas:

Tempo de tratamento

### Resultados Medidos

Dosagem de THC/CBD:

Duração do Tratamento:

Espasticidade (Escala Utilizada e redução):

Ocorrência de Efeitos Adversos:

Conclusões dos Autores:

### Relevância do Estudo:

Alta.  Média.  Baixa

### Aprovado?

Sim  Não