

# O uso da medicina canábica para tratamento da dor associada à espasticidade

## Use of cannabis medicine for the treatment of spasticity-associated pain

Eduardo de Melo Carvalho Rocha<sup>1</sup>, Marcelo Riberto<sup>2</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20220070-pt

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A espasticidade refere-se ao aumento da resistência ao movimento passivo articular conforme a sua velocidade angular. Ela faz parte da tríade da síndrome piramidal, junto com a exacerbação de reflexos miotáticos e fraqueza muscular, e está presente em diversas lesões do sistema nervoso central, de topografia medular ou encefálica. A dor associada à espasticidade é causada pelos espasmos musculares, ativação de pontos-gatilho, deformidades articulares, interferência na posição dos segmentos corporais e dificuldade para o controle do movimento. Para uma intervenção terapêutica mais precisa, o exame físico detalhado do aparelho locomotor e da espasticidade pode ser completado pelo uso de escalas de avaliação específicas. A esclerose múltipla é a condição clínica para a qual há maior número de estudos com uso de canabinoides para o controle da espasticidade. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre o possível papel dos fármacos canabinoides no controle da espasticidade e da dor associada a ela.

**CONTEÚDO:** Há na literatura evidências moderadas de que o uso combinado de 9-tetrahidrocannabinol e canabidiol aumenta o número de pessoas que relatam melhora da espasticidade.

**CONCLUSÃO:** É possível acreditar que a queixa de dor musculoesquelética associada à espasticidade acompanhe essa melhora com uso de nabiximol, mas ainda há lacunas na literatura para esse tópico específico.

**Descritores:** Canabinoides, Dor musculoesquelética, Espasticidade, Reabilitação, Tratamento.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Spasticity refers to the increase of resistance to joint passive movement according to its angular velocity. It is part of the triad of the pyramidal syndrome, along with the exacerbation of myotatic reflexes and muscle weakness, and is present in several lesions of the central nervous system, either in the spinal cord or brain. Pain associated with spasticity is caused by muscle spasms, activation of trigger points, joint deformities, interference with the position of body segments, and difficulty in movement control. For a more precise therapeutic intervention, the detailed physical examination of the locomotor system and spasticity can be completed by using specific spasticity evaluation scales. Multiple sclerosis is the clinical condition for which there are the greatest number of studies using cannabinoids to control spasticity. The objective of this study was to perform a literature review of the possible role of cannabinoid drugs in the control of spasticity and the pain associated with it.

**CONTENTS:** The literature shows moderate evidence that the combined use of 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol increases the number of people reporting improvement in spasticity.

**CONCLUSION:** It is possible to believe that the complaint of musculoskeletal pain associated with spasticity accompanies this improvement with the use of nabiximols, but there are still gaps in the literature for this specific topic.

**Keywords:** Cannabinoids, Muscle spasticity, Musculoskeletal pain, Rehabilitation, Treatment.

Eduardo de Melo Carvalho Rocha – <https://orcid.org/0000-0003-2078-5450>;  
Marcelo Riberto – <https://orcid.org/0000-0001-9549-8830>.

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Apresentado em 13 de junho de 2022.

Aceito para publicação em 11 de janeiro de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

### DESTAQUES

- A espasticidade é uma complicação frequente das lesões do sistema piramidal, cuja associação com a dor neuropática contribui para o comprometimento da funcionalidade.
- A dor musculoesquelética relacionada à espasticidade pode referir-se a espasmo muscular, ativação de pontos-gatilho, deformidades articulares ou mau posicionamento e alterações dos movimentos.
- A eficácia dos canabinoides para o controle da espasticidade está mais comprovada na esclerose múltipla.

### Correspondência para:

Eduardo de Melo Carvalho Rocha

E-mail: giulianna.eduardo@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

### INTRODUÇÃO

A espasticidade é um sinal motor associado a uma lesão neurológica, caracterizado pelo aumento dos reflexos de estiramento muscular. Tipicamente, ela se caracteriza pelo aumento da resistência muscular desencadeado pela manipulação passiva de um segmento de um membro com velocidade angular elevada<sup>1</sup>. A ativação muscular resultante do estímulo motor pode ser intermitente ou se sustentar de forma involuntária. A espasticidade ocorre normalmente após lesões medulares e/ou encefálicas como após o acidente vascular cerebral (AVC) (aproximadamente 25% dos pacientes)<sup>2</sup>, traumatismo cranioencefálico (TCE)<sup>3</sup>, lesões medulares (LM) (65-78% dos pacientes)<sup>4,5</sup>, esclerose múltipla (EM) (80% dos pacientes em alguma fase da doença)<sup>6,7</sup> e paralisia cerebral (PC) (mais de 90% dos pacientes)<sup>8</sup>. A espasticidade está tipicamente associada às lesões do trato piramidal e faz parte da síndrome piramidal, surgindo junto com a paresia e a exacerbação dos reflexos miotáticos<sup>9</sup>. Após a lesão do neurônio

motor superior, ocorrem três fenômenos fundamentais na gênese da paresia espástica. Inicialmente, a lesão das vias do sistema corticoespinal interrompe os comandos musculares, levando à paresia imediata, que pode ser definida como falta de comando para os músculos agonistas quando há tentativa de gerar força ou movimento. Essa insuficiência pode decorrer da falta de recrutamento adequado das unidades motoras ou da diminuição da frequência de descargas<sup>9</sup>. Em segundo lugar, além da paresia propriamente dita, simultaneamente à perda do movimento e da contração, ocorre um quadro de imobilismo da região afetada, que pode facilitar a instalação de encurtamento da musculatura do segmento corpóreo. A redução da circulação sanguínea regional, decorrente da paresia, instala um quadro de hipóxia relativa, que favorece proliferação de fibroblastos e acelera a perda de tecido muscular. Conseqüentemente, surge um quadro de perda de rendimento e encurtamento muscular, somada à redução da extensibilidade dos tecidos conectivos de sustentação musculoesquelética (tendões, músculos, ligamentos, cápsula articular, fâscias, vasos e nervos). Esse processo, que se inicia logo após a instalação do imobilismo, intensifica-se com o passar dos dias ou semanas se nenhum tratamento preventivo for instalado<sup>9,10</sup>.

O terceiro mecanismo fisiopatológico está relacionado às mudanças adaptativas nos centros cerebrais altos e na medula espinal, implicando o recrutamento de outras vias descendentes, como rubroespinal, tectoespinal, reticuloespinal e vestibuloespinal. Essas vias podem se tornar desinibidas para compensar as lesões corticoespinais, gerando atividade muscular permanente. Na medula espinal, ocorre perda da inibição dos interneurônios medulares, criando mecanismos que levam a um aumento anormal ou exagerado das vias reflexas<sup>11,12</sup>. Associado a esse fenômeno, pode ocorrer o clônus, que se inicia por movimentos passivos durante atividades, como ser vestido pelo cuidador ou ser banhado por terceiros, ou por movimentos ativos, como andar ou realizar a preensão<sup>3,12,13</sup>.

A espasticidade distônica pode ser definida como a atividade muscular tônica crônica junto com a espasticidade, ou seja, uma hiperatividade muscular ao repouso, sem fatores desencadeantes, o que leva a alterações posturais e articulares. Várias dessas posturas podem ser reconhecidas nos pacientes hemiparéticos após o AVC ou TCE, como o tornozelo em posição de equino e varo, associadas a extensão do hálux, rotação interna do ombro com flexão e pronação do cotovelo e flexão de punho e dedos. No membro superior, esses mesmos pacientes comumente apresentam o ombro aduzido, em rotação interna, com o cotovelo fletido e o antebraço pronado<sup>11-14</sup>.

Também são observados sinais de espasticidade com co-contratação, que é a contração exagerada e não desejada da musculatura antagonista durante contrações voluntárias, ou seja, dois grupos musculares antagonistas contraem-se simultaneamente ao redor de uma articulação. A co-contratação ocorre em indivíduos com bom controle motor voluntário, porém diminui a precisão do movimento, com consequente prejuízo da capacidade funcional. Exemplos dessa alteração são a contração dos flexores que ocorre durante a tentativa de extensão do cotovelo, do punho e dos dedos no membro superior; a contração dos extensores do quadril, que dificulta sua flexão durante a fase de balanço, com redução da amplitude do passo; ou, por fim, a limitação dos dorsiflexores do tornozelo, também na fase do balanço da marcha, resultando em uma tendência à flexão plantar e ao padrão ceifante na hemiparesia. Há outros tipos de hiperatividade muscular, como sinci-

nesias, reações associadas e atetoses por co-contrações extrassegmentares, associadas à resposta excessiva cutânea ou nociceptiva<sup>15</sup>.

A hiperatividade muscular pode variar durante o dia e pela posição das articulações envolvidas, inclusive pelo posicionamento cervical, sendo fundamental avaliar dinamicamente o paciente e ouvi-lo com atenção sobre em que posições ou atividades ele apresenta mais dificuldades funcionais. Outros fatores importantes envolvidos nessas alterações são a temperatura, o nível de estresse e os fatores nociceptivos, como infecções do trato urinário, feridas, onicomicoses, entre outros. A medida simples da espasticidade em repouso não avalia adequadamente a condição funcional do indivíduo<sup>16</sup>.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre o possível papel dos fármacos canabínicos no controle da espasticidade e da dor associada a ela.

## CONTEÚDO

### A dor associada à espasticidade

Quando a lesão do sistema nervoso central resulta na incapacidade de realização de movimentos voluntários funcionais, a espasticidade mantém os membros afetados em posições viciosas. O desequilíbrio das forças que atuam sobre as articulações no segmento com paresia espástica implica a formação de contraturas articulares que podem contribuir para o surgimento de lesões secundárias<sup>15</sup>. Os pacientes que desenvolvem espasticidade dos grupamentos musculares flexores dos artelhos podem, por exemplo, desenvolver contraturas em flexão das articulações interfalângicas que resultam em deformidades em garra. Na região dorsal do artelho em garra surgem calosidades dolorosas devido ao atrito das articulações interfalângicas com os calçados, por outro lado, nas extremidades desses artelhos, podem surgir pontos dolorosos associados à dificuldade de crescimento da unha que fica pressionada contra a sola do sapato<sup>15</sup>.

A contratura espástica pode ser dolorosa por si própria, especialmente quando o grupo muscular envolvido contiver pontos-gatilhos que podem ser disparados durante a ativação do movimento. Nessa situação, a movimentação passiva de um segmento corporal numa direção pode desencadear a espasticidade do grupo muscular antagonista, causando dor. Um bom exemplo disso está na dor associada ao ombro do paciente hemiplégico espástico, que é desencadeada pelo movimento passivo de abdução durante as ações de lavar a axila ou trocar de roupa, quando essa articulação precisa ser movida passivamente para elevação do braço<sup>17</sup>.

O posicionamento inadequado do membro em função da incoordenação do movimento causada pela espasticidade pode originar dor musculoesquelética uma vez que exige que o segmento corporal passe a descarregar pressão em pontos diferentes daqueles que são naturalmente preparados para tal situação. Por exemplo, nos membros inferiores, podem ocorrer posturas graves de flexão de quadril, joelho e deformidade em flexão plantar de tornozelo (equino), com dificuldade para higiene e posicionamento no leito e na cadeira de rodas, com aumento no risco de surgimento de dor articular e formação de lesões cutâneas por pressão<sup>18</sup>.

Além disso, o posicionamento do membro no interior de órteses pode ser comprometido, com a descarga de pressão em locais inadequados, causando dor e impedindo o uso funcional desses instrumentos<sup>3,19</sup>. É importante ressaltar que o descontrole da espasticidade está associado

ao aumento de processos dolorosos na região afetada, tanto pelo espasmo muscular quanto por associação a alterações neuropáticas e sobrecargas articulares. Por outro lado, o aumento da aferência dolorosa aumenta a espasticidade e forma um ciclo vicioso<sup>10</sup>.

### A avaliação do paciente espástico com dor

O exame clínico minucioso é fundamental para a melhor compreensão de como a hiperatividade muscular e a espasticidade atuam sobre a atividade funcional. Vale ressaltar que os sintomas neurológicos estão presentes e devem ser avaliados para que se possam definir quais as melhores estratégias para o tratamento mais efetivo. Essa avaliação é importante porque, a partir dela, pode-se aferir a efetividade do tratamento reabilitacional<sup>20,21</sup>.

Uma significativa complicação do tratamento da espasticidade ocorre pelo fato de as escalas e os testes serem, muitas vezes, subjetivos e de baixa sensibilidade para refletir ganhos funcionais.

Para avaliar adequadamente o paciente com espasticidade, independentemente da etiologia, deve-se utilizar as seguintes medidas obtidas durante o exame físico<sup>22</sup>:

- amplitudes articulares passivas, buscando quantificar a totalidade da mobilização em todos os sentidos em que ocorre o movimento articular. Este exame permite diferenciar retrações musculares geradas pelo imobilismo dos padrões associados à espasticidade. Esta medida exige que a manipulação articular seja feita de maneira lenta e gradual para evitar aumento da atividade hiperativa muscular<sup>23</sup>;
- amplitudes articulares ativas, quando se podem avaliar melhor sinais de co-contracção muscular e presença de movimentos distônicos associados à perda funcional<sup>23</sup>;

- a escala de Ashworth Modificada (EAM) tenta quantificar a resistência à mobilização passiva com velocidade angular rápida, ou seja, com o desencadeamento da espasticidade. Apesar de ser eminentemente subjetiva e influenciada pelas condições do músculo e articulação sem relação com a espasticidade, esta medida ainda é a mais utilizada clinicamente e é o parâmetro de referência na literatura sobre o tema. A tabela 1<sup>24</sup> descreve os níveis de pontuação usados para descrever a resistência à mobilização passiva na EAM:

- a presença de clônus, caracterizada pela contração repetida e involuntária de um grupo muscular frente ao movimento passivo veloz, relaciona-se à gravidade da espasticidade<sup>23</sup>;
- a escala de Tardieu compara a intensidade da reação muscular frente a duas modalidades de estiramento muscular: o estiramento lento e o estiramento mais rápido possível. Essa escala leva em consideração, além do parâmetro de velocidade do estiramento (V) descrito anteriormente, a qualidade da reação muscular (X) e o ângulo da reação muscular (Y). Para cada grupo muscular, a resposta é medida em uma velocidade específica nos dois parâmetros testados, X e Y<sup>25</sup> (Tabela 2).

Além disso, é necessário completar a avaliação funcional, a fim de compreender melhor como as alterações musculares interferem na realização das atividades de vida diária e prática. As escalas disponíveis na prática clínica ainda são pouco sensíveis à mudança do tônus muscular ou, quando apresentam mudanças quantitativas, decorrem de modificações inespecíficas na funcionalidade. Pode ser recomendada a realização com maior frequência da medida de independência funcional (MIF)<sup>26</sup>, escala de Barthel<sup>20</sup> ou a *Spinal Cord Independence Measure* (SCIM III)<sup>27,28</sup>. Quando se desejar usar escalas mais específicas para o hemisfério afetado, podem ser utilizados a escala de Fugl-Meyer e o teste da caixa de blocos, entre outros, apesar destes não medirem adequadamente os resultados funcionais do tratamento da espasticidade<sup>20-22</sup>. A avaliação quantitativa ou qualitativa da marcha ou de outros parâmetros, como a sensibilidade e a dor, também são importantes para a melhor interpretação das dificuldades funcionais dos pacientes<sup>22</sup>.

### Tratamento

O tratamento da espasticidade deve ser interdisciplinar, uma vez que a intervenção terapêutica de profissionais de saúde isolados tende ao insucesso. A pessoa com deficiência em processo de reabilitação apresenta necessidades múltiplas, tanto no aspecto físico como cognitivo, emocional e social. Além da equipe médica, devem fazer parte da equipe os representantes da fisioterapia, terapia ocupacional,

**Tabela 1.** Pontuação da escala de Ashworth. Modificada<sup>24</sup>

Pontuação	Status
0	Sem aumento do tônus muscular
1	Leve aumento do tônus muscular, com mínima resistência nos últimos graus de amplitude articular
1+	Leve aumento do tônus muscular em menos da metade da amplitude articular
2	Aumento maior do tônus muscular em toda a amplitude de movimento, porém sem dificuldade para realizar a amplitude total de movimento passivo
3	Aumento considerável do tônus, que dificulta o movimento passivo
4	Rigidez muscular

**Tabela 2.** Escala de Tardieu<sup>25</sup>

Velocidade de estiramento	Ação
V1 Tão lento quanto possível	Medir o arco de movimento passivo (máxima amplitude de movimento)
V2 Velocidade da queda do membro sob ação da gravidade	Nestas velocidades é possível aferir a interferência da velocidade angular passiva sobre a amplitude de movimento e estimar a espasticidade
V3 Tão rápido quanto possível	
Qualidade da reação muscular	
0 Sem resistência ao longo da amplitude passiva	
1 Pequena resistência ao longo do movimento passivo, sem uma trava clara em um ângulo específico	
2 Claro tratamento do movimento passivo em um ângulo específico, interrompendo o movimento passivo, mas seguido de relaxamento	
3 Clônus esgotável (< 10 segundos) em um ângulo específico	
4 Clônus inesgotável (> 10 segundos) em um ângulo específico	

enfermagem, assistência social e fonoaudiologia, além do cuidador do paciente<sup>29</sup>.

Ressalta-se que nem sempre é obrigatório o tratamento da espasticidade se não houver comprometimento funcional. Todavia, a dor associada à espasticidade exige uma intervenção terapêutica e o controle do tônus muscular. A avaliação clínica exaustiva permite a determinação de quais regiões afetadas que prejudicam a funcionalidade e causam dor, guiando a intervenção terapêutica<sup>1</sup>.

Inicialmente, pode-se estruturar, de forma didática, o tratamento do paciente espástico em identificar, tratar e prevenir condições que exacerbem a espasticidade<sup>30</sup>. As situações específicas que tornam a espasticidade mais intensa incluem outras fontes de dor, seja de origem musculoesquelética ou neuropática (considerando que a espasticidade já pressupõe uma lesão nervosa central, seja encefálica ou medular). É necessário voltar a atenção às lesões de pele como úlceras por pressão, que apresentam intenso componente nociceptivo, mas podem não ser percebidas como dolorosas quando a lesão nervosa também compromete vias ascendentes. Outra fonte de aferência nociceptiva são as infecções (do trato urinário, erisipela, onicomicoses), além de dores de origem visceral (constipação intestinal, urolitíase) e trombose venosa<sup>31</sup>.

O posicionamento adequado do paciente deve ser realizado desde as fases mais precoces, durante atividades como se sentar e se deitar, observando-se a sustentação do tronco e o posicionamento articular adequado nos segmentos onde há redução da força. Atenção especial deve ser dada ao ombro, pois, pela perda de movimento, em poucas semanas pode haver retração da cápsula articular, favorecendo o surgimento de subluxação e dor de difícil controle. Outras alterações frequentes ocorrem no membro superior (tendência à flexão de cotovelo e punho, associada à garra da mão) e no membro inferior (flexão de quadril, joelho e posicionamento em equino do tornozelo)<sup>14,18,32</sup>.

Para evitar esses padrões, deve-se instituir a movimentação articular intensiva, associada ao uso de órteses para prevenção (posicionadores de material termomoldável) feitas sob medida para o ombro do paciente, bem como para o tornozelo e os pés. É importante lembrar que as órteses devem ser utilizadas com precaução, pois em pacientes espásticos, quando mal posicionadas levam ao aumento da irritação local, que piora a espasticidade e favorece o surgimento de lesões de pele<sup>31</sup>.

O tratamento direto da espasticidade deve ser considerado de várias formas, o que depende de sua gravidade e do comprometimento funcional que ela acarreta. As técnicas de fisioterapia devem ser a base do tratamento da espasticidade e precocemente instituídas, apesar de ainda não existir consenso na literatura sobre qual técnica é a mais efetiva. A fisioterapia é importante para controle do tônus muscular por meio de inibição muscular, prevenção de lesões articulares secundárias e treino funcional específico. A essas medidas, associa-se o uso da eletroterapia, nas modalidades estimulação elétrica funcional (FES) e estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), sendo a primeira utilizada como treino motor com controle das co-contrações e a segunda como estímulo sensitivo útil no controle da dor, pois exacerba a espasticidade. Modalidades de calor e frio também são úteis no controle da espasticidade<sup>24,29</sup>. As órteses moldadas corretamente têm importante papel no controle do tônus, principalmente após o tratamento farmacológico<sup>31</sup>.

A terapêutica farmacológica da espasticidade deve ser instituída depois da resposta às três questões a seguir<sup>32,33</sup>: “a hiperatividade muscular é problemática ativa ou passivamente?”, “A espasticidade é a principal causa da incapacidade do paciente ou é mais uma das causas?” e “A espasticidade está limitada a um ou poucos grupos musculares ou é global?”. O tratamento por meio de fármacos por via oral, de forma sistêmica, pode ser realizado atualmente com sucesso pelo uso dos seguintes fármacos: baclofeno, tizanidina, gabapentina, dantrolene, clonidina e dos benzodiazepínicos, porém todos têm efeitos adversos sistêmicos que diminuem o tônus muscular globalmente e causam sonolência, o que interfere no processo de reabilitação, além de estarem associadas a toxicidade e desenvolvimento de tolerância<sup>29,33,34</sup> (Tabela 3).

Para o controle mais preciso e equilibrado da espasticidade focal, utilizam-se os bloqueios químicos, com fenol ou álcool<sup>35</sup>, ou com a toxina botulínica<sup>1</sup>. Uma forma útil para avaliar a real ação da espasticidade sobre os membros e sua função é o uso de bloqueios nervosos transitórios, com injeção troncular, ou dos pontos musculares motores, com anestésicos locais tais como lidocaína ou bupivacaína. Esses bloqueios causam paralisia transitória de cerca de 2 a 4 horas, conforme o agente utilizado, o que permite avaliar as contraturas articulares e como fica a função do paciente com o controle da espasticidade, apesar de não haver tempo suficiente para

**Tabela 3.** Tratamentos para espasticidade e efeitos adversos.

Fármacos	Mecanismo	Dose	Efeitos adversos
Benzodiazepínicos	Agonista GABA-A	Variável	Sonolência
Baclofeno	Agonista GABA-B	15 – 18 mg	Tontura, fraqueza, possibilidade de síndrome de abstinência
Dantrolene	Derivado de hidantoína, que inibe a liberação de cálcio (atua diretamente no músculo esquelético)	25 – 300 mg	Tontura, enjoo, hepatotoxicidade
Tizanidina	Agonista de receptor Alfa 2 pré-sináptico	8 – 36 mg	Hipotensão ortostática, constipação, boca seca, hepatotoxicidade
Clonidina	Agonista de receptor Alfa 2 pré-sináptico	0,1 – 2,4 mg	Boca seca, hipotensão e síncope
Gabapentina	Inibidor seletivo de canais de cálcio dependentes de voltagem	100 – 2400 mg	Tontura, sonolência
Lamotrigina	Inibição dos canais de cálcio	25 – 500 mg	Tontura, exantema
Ciproptadina	Altera a atividade de serotonina, histamina e acetilcolina	4 – 32 mg	Sedação
Tetrahydrocannabinol	Atua sobre receptores CB1 e CB2	Variável	Potencial déficit cognitivo e ansiedade

modificar os padrões motores<sup>35</sup>. Os bloqueios permitem controle da espasticidade em áreas mais focais, tendo efeito limitado em áreas extensas, como é o caso dos pacientes com hemiparesia espástica ou com tetraparesia espástica muito grave, nas quais a quantidades de procedimentos regionais torna-se muito grande, assim como a dose dos agentes bloqueadores, que ultrapassariam os níveis de segurança recomendados<sup>24,36,37</sup>.

O tratamento da espasticidade com o uso de canabinoides teve início após relatos de alívio dos sintomas em pacientes com EM que faziam uso de cannabis inalada, o que motivou a realização de estudos com canabinoides sintéticos ou seus extratos<sup>38</sup>. É importante ressaltar que a presença de dor em pacientes espásticos é frequente, porém multifatorial, estando ligada ao imobilismo, ao aumento da contratatura muscular e a alterações neuropáticas locais.

É importante ressaltar que os sintomas de espasticidade acompanham outros sintomas neurológicos, como alteração de sensibilidade, de consciência e a presença de dor, inclusive dor crônica de origem central, e alterações neuropáticas locais<sup>11</sup>.

A dor neuropática e a dor associada aos espasmos musculares são sintomas comuns na EM. Modelos animais sugeriram que a ativação do receptor canabinoide-1 (CB1) pode reduzir ambos os tipos de dor. A administração sistêmica de canabinoides produz analgesia em modelos experimentais de dor aguda e crônica. Em modelos animais, o sistema endocanabinoide demonstrou um papel na redução da espasticidade<sup>38</sup>.

Os canabinoides podem agir pré-sinápticamente na redução da liberação de glutamato pela ativação dos receptores CB1<sup>33</sup>, e por redução dos efeitos glutamérgicos após exposição do 9-tetrahydrocannabinol (THC)<sup>33-37</sup>. Há ainda estudos que mostram alteração dos endocanabinoides e seus receptores em modelos animais de EM. Além disso, o uso de antagonistas de canabinoides piora a espasticidade<sup>37</sup>. Esses estudos mostraram que o uso dos agonistas CB1 e Delta-9-THC apresentou maior efetividade para redução e controle da espasticidade<sup>33-37</sup>, porém o sistema endocanabinoide é complexo e ainda não foi completamente elucidado.

## CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE

Revisões publicadas recentemente mostram o efeito do uso dos canabinoides no controle da espasticidade. Um estudo abordou 11 revisões sobre o tratamento da espasticidade em pacientes com EM (21 artigos)<sup>39</sup>. Foram avaliados o uso da cannabis inalada, THC, CBD, THC+CBD, dronabinol ou nabilona, ou extratos orais de cannabis. Essas revisões de estudos sugeriram que há evidência moderada de que os canabinoides, especialmente o nabilona e nabiximol, reduzem a espasticidade. No ano seguinte, o mesmo grupo produziu nova revisão sistemática na qual a maioria dos artigos usou a escala de Ashworth como medida de desfecho final, associada à percepção individual. Os achados de estudos menores não tiveram seus resultados reproduzidos em outros estudos com amostras maiores, os quais foram, em sua maioria, negativos para alteração da escala de Ashworth<sup>38</sup>.

Um problema relatado pelos estudos descritos é que essa escala não é recomendada para avaliação de pacientes com EM, tendo em vista a variabilidade das deficiências nesse grupo. Para o controle da dor,

os resultados dessas duas revisões não foram conclusivos<sup>38,39</sup>. Esses resultados foram confirmados por uma revisão mais recente que incluiu 25 ensaios clínicos aleatorizados que compararam o uso de placebo e de canabinoides sintéticos por spray via oral, somando 2290 pacientes entre 18 e 60 anos<sup>40</sup>.

Para o controle da espasticidade, a conclusão é que a formulação aumenta a quantidade de pessoas que percebem uma redução da gravidade - *odds ratio* (OR) 2,51; IC 95% 1,25 a 4,04 - com moderado grau de certeza. Com base na argumentação anterior sobre a interferência da espasticidade na gênese da dor musculoesquelética, espera-se que esses canabinoides atuem de forma similar no controle dessa modalidade de dor. Para o controle da dor neuropática, essa revisão só identificou um estudo pequeno com um efeito substancial de alívio nesse grupo de pacientes em comparação com o placebo (OR 4,23; IC 95% 1,11 a 16,17)<sup>40,41</sup>.

Na população pediátrica, existe apenas um estudo randomizado, no qual a administração de canabinoides (CBD+THC) não resultou em redução da espasticidade em crianças com paralisia cerebral<sup>42</sup>.

Os efeitos adversos resultaram em uma descontinuação permanente do tratamento com nabiximols em 30% a 40% dos pacientes. Após uso prolongado do fármaco, foi vista uma redução dos eventos adversos que eram, principalmente, lesão relacionada à queda (aproximadamente 6%), tontura (até 4%), fadiga (até 2,5%), náusea e sonolência (em torno de 2% cada). Eventos psicóticos e pensamentos suicidas foram reportados por 2,5 - 6,0% dos pacientes. O uso abusivo do fármaco (doses superiores a 12 sprays ao dia) desencadeou eventos como ansiedade, náusea, fadiga e paranoia em 8% dos pacientes<sup>43-47</sup>.

Apesar do uso dos canabinoides na dor crônica mostrar algum benefício, ainda não está clara sua participação em pacientes com dor associada à espasticidade<sup>45</sup>. Ainda não se conhece também qual canabinoide poderia promover melhor efeito, ou qual seria a melhor dose e o período de utilização, além de não se compreender totalmente seus efeitos adversos do uso em longo prazo. Em uma recente análise de relação custo-benefício, o uso do nabiximol foi recomendado para o controle da espasticidade em pacientes com EM, algumas síndromes convulsivas infantis e dor crônica, porém essas conclusões podem ser sensivelmente modificadas conforme a prática clínica e características do sistema de saúde, como o custo e frequência do atendimento terapêutico multiprofissional ou indicações cirúrgicas<sup>48</sup>.

É interessante considerar que a dor associada à espasticidade independe da intensidade da espasticidade, o que é clinicamente visto no alívio de quadros algícos antes do controle da espasticidade após a introdução dos fármacos<sup>6,13</sup>. Essa observação também é válida quando o tratamento da espasticidade é realizado por meio de procedimentos como os bloqueios neuromusculares com toxina botulínica. Nesse caso, sugere-se que a redução da dor pode ter ocorrido anteriormente à redução da espasticidade pelo efeito mecânico do agulhamento muscular, à semelhança do efeito da acupuntura, visto que os pontos motores sobre os quais são realizadas as infiltrações de toxina botulínica coincidem em 70% das vezes com os pontos de acupuntura da Medicina Tradicional China<sup>38,47</sup>.

## CONCLUSÃO

A terapia canabinoide mostrou-se como um adjuvante para o controle da espasticidade e da dor. Apesar do maior conhecimento fiso-

patológico do uso dos canabinoides e do sistema endocanabinoide, ainda há necessidade de maiores estudos clínicos, para se determinar as melhores doses, *blends* e momento de início da terapia.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

**Eduardo de Melo Carvalho Rocha**

Gerenciamento do Projeto, Redação - Preparação do original

**Marcelo Riberto**

Gerenciamento do Projeto, Redação - Revisão e Edição

## REFERÊNCIAS

- Khan P, Riberto M, Frances JA, Chueire R, Amorim ACFG, Xerez D, Chung TM, Mercuri LHC, Lianza S, Maisonnobe P, Ruiz-Schultz VC. The effectiveness of botulinum toxin type A (BoNT-A) treatment in Brazilian patients with chronic post-stroke spasticity: results from the observational, multicenter, prospective B. Cause Study. *Toxins (Basel)*. 2020;4:12(12):770.
- Zeng H, Chen J, Guo Y, Tan S. Prevalence and risk factors for spasticity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;11:616097.
- Trompetto C, Marinelli L, Mori L, et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:354906.
- Faleiros F, Marcossi M, Ribeiro O, Tholl A, Freitas G, Riberto M. Epidemiological profile of spinal cord injury in Brazil. *J Spinal Cord Med*. 2022;10:1-8.
- Holtz KA, Lipson R, Noonan VK, Kwon BK, Mills PB. Prevalence and effect of problematic spasticity after traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(6):1132-8.
- Bethoux F, Marrie RA. A cross-sectional study of the impact of spasticity on daily activities in multiple sclerosis. *Patient*. 2016;9(6):537-46.
- L. Hemmett, J. Holmes, M. Barnes, N. Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM*. 2004;97(10):671-6.
- Young RR. Spasticity: a review. *Neurology*. 1994;44(Suppl9):S12-S20.
- Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*. 2005;31(5):535-51.
- Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. 2005;31(5):552-71.
- Bareyre FM, Kerschensteiner M, Raineteu O, Mettenleiter TC, Weinmann O, Schwab ME. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nat Neurosci*. 2004;7(3):269-77.
- Mayer NH. Clinicophysiology concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve*. 1997;6(S):S1-S13.
- Boakes JL, Foran J, Ward SR, Lieber RL. Muscle adaptation by serial sarcomere addition 1 year after femoral lengthening. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;456:250-3.
- Gomes ALS, Mello FF, Cocicov Neto J, Benedeti MC, Modolo LFM, Riberto M. Can the positions of the spastic upper limb in stroke survivors help muscle choice for botulinum toxin injections? *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(8):568-73.
- Kheder A, Nair KP. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol*. 2012;12(5):289-98.
- Rosales RI, Cuffe L, Regnault B, Troesch RM. Pain in cervical dystonia: mechanisms, assessment and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(10):1125-34.
- Riberto M, Lopes KA, Chiappetta LM, Lourenção MIP, Battistella LR. The use of the comprehensive International Classification of Functioning, Disability and Health core set for stroke outpatients in three Brazilian rehabilitation facilities. *Disabil Rehabil*. 2013;35(5):367-74.
- Liporaci FM, Mourani MM, Riberto M. The myofascial component of the pain in the painful shoulder of the hemiplegic patient. *Clinics*. 2019;74:e905.
- Alfieri FM, Riberto M, Lopes JA, Filippo TR, Imamura M, Battistella LR. Postural control of healthy elderly individuals compared to elderly individuals with stroke sequelae. *Open Neurol J*. 2016;15:1-8.
- Pierson SH. Outcome measures in spasticity management. *Muscle Nerve*. 1997;6(Suppl 1):S37-S60.
- Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil*. 2005;7-21;27(1-2):7-18.
- Sposito MMM, Riberto M. Functionality evaluation of children with spastic cerebral palsy. *Acta Fisiatr*. 2010;17(2):50-61.
- Yablon SA, Stokic DS. Neurophysiologic evaluation of spastic hypertonia: implications for management of the patient with the intrathecal baclofen pump. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(10 Suppl):S10-8.
- Smiana N, Picelli A, Munari D, Geroin C, Ianes P, Waldner A, Gandolfi M. Rehabilitation procedures in the management of spasticity. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46(3):423-38.
- Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil*. 2006;28(15):899-907.
- Riberto M, Miyazaki MH, Jucá SSH, Sakamoto H, Pinto PPN, Battistella. Validação da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiatr*. 2004;11(2):72-6.
- Almeida C, Coelho JN, Riberto M. Applicability, validation and reproducibility of the spinal cord independence measure version III (SCIM III) in patients with non-traumatic spinal cord lesions. *Disabil Rehabil*. 2016;38(22):2229-34.
- Riberto M, Tavares DA, Rimoli JR, Castineira CP, Dias RV, Franzi AC, Vall J, Lopes KA, Chueire RH, Battistella LR. Validation of the Brazilian version of the Spinal Cord Independence Measure III. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(6):439-44.
- Gracies JM, Elovic E, McGuire J, Simpson D. Traditional pharmacological treatments for spasticity: part I-local treatments. *Muscle Nerve*. 1997;6(Suppl 1):S61-S91.
- Watanabe T. The role of therapy in spastic management. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;10(Suppl):S45-S49.
- Riberto M, Wu LJJ, Souza DR. Rehabilitation and wheelchair users after spinal cord injury: an overview. In: Rajendram R, Preedy VR, Martin CR, editors. *Cellular, molecular, physiological, and behavioral aspects of spinal cord injury*. London: Academic Press; 2022. 65-77p.
- Riberto M, Frances JA, Chueire R, Amorim ACFG, Xerez D, Chung TM, Mercuri LHC, Lianza S, Rocha ECM, Maisonnobe P, Cuperman-Pohl T, Khan P. Post hoc subgroup analysis of the because study assessing the effect of abobotulinumtoxin on post-stroke shoulder pain in adults. *Toxins (Basel)*. 2022;14(11):809.
- O'Dell MW, Lin CC, Harrison V. Stroke rehabilitation: strategies to enhance motor recovery. *Annu Rev Med*. 2009;60:55-68.
- Zafonte R, Lombard L, Elovic E. Antispasticity medications: Uses and limitations of enteral therapy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;10(Suppl):S50-S58.
- Crema CMT, Santos APBC, Magario LPT, Caldas CACT, Riberto M. Neuromuscular block practice in the treatment of spasticity in Brazil. *Acta Fisiatr*. 2016;23(3):150-4.
- Francisco GE. The role of intrathecal baclofen therapy in the upper motor neuron syndrome. *Eura Medicophys*. 2004;40(2):131-43.
- Chambers HG. The surgical treatment of spasticity. *Muscle Nerve*. 1997;6(Suppl 1):S121-S128.
- Nielsen S, Germanos R, Weier M, Pollard J, Degenhardt L, Hall W, Buckley N, Farrell M. The Use of cannabis and cannabinoids in treating symptoms of multiple sclerosis: a systematic review of reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(2):8.
- Nielsen S, Murnion B, Campbell G, Young H, Hall W. Cannabinoids for the treatment of spasticity. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(6):631-8.
- Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database System Rev*. 2022;5(CD013444).
- Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, Ratcliffe S. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(4):984-97.
- Dan B. Cannabinoids in paediatric neurology. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(11):984.
- Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, Granan LP, Aertgeerts B, Buchbinder R, Coen M, Juurlink D, Samer C, Siemieniuk RAC, Kumar N, Cooper L, Brown J, Lytvyn L, Zeraatkar D, Wang L, Guyatt GH, Vandvik PO, Agoritsas T. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021;374:n2040.
- Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily practice managing resistant multiple sclerosis spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol: cannabidiol oromucosal spray: a systematic review of observational studies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2019;11:1179573519831997.
- Torres-Moreno MC, Papasit E, Torrens M, Farre M. Assessment of efficacy and tolerability of medicinal cannabinoids in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018;1(6):e183485.
- Jones E, Vlachou S. A critical review of the role of the cannabinoid compounds  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) and cannabidiol (CBD) and their combination in multiple sclerosis treatment. *Molecules*. 2020;25(21):4930.
- D'hooghe M, Willekens B, Delvaux V, D'haeseleer M, Guillaume D, Laureys G, Nagels G, Vanderdonck P, Van Pesch V, Popescu V. Sativex® (nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the Belgian experience. *BMC Neurol*. 2021;21(1):227.
- Erku D, Shrestha S, Scuffham P. Cost-effectiveness of medical cannabis for the management of refractory symptoms associated with chronic conditions: a systematic review of economic evaluations. *Value Health*. 2021;24(10):1520-30.

