**OS EFEITOS DA CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

De Carvalho, Ronei Diniz¹

Barbosa, Sonaldo Marcos Vieira2

Lemos, Stephane Clemente Modesto3

Machado, Rebeca Cirilo Rocha4

**RESUMO:** O objetivo é revisar a literatura disponível sobre os efeitos do Canabis Medicinal (CM) no tratamento de indivíduos com Esclerose Múltipla (EM). Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada entre dezembro de 2022 e fevereiro de 2023 nas bases de dados PubMed, SciELO e Cochrane Library. Os estudos incluídos na revisão foram aqueles que investigaram os efeitos do CM no tratamento da EM. Foram utilizados os descritores: Cannabis; Esclerose Múltipla; Sintomas e Qualidade de Vida, sendo considerados estudos qualitativos, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos pré-clínicos. Foram incluídos 8 estudos que sugerem que o CM pode ser eficaz no tratamento dos sintomas da EM, como: dor, espasticidade, fadiga e distúrbios do sono. Alguns estudos também sugerem que o CM pode ter um efeito neuroprotetor, reduzindo a inflamação e a perda de mielina no sistema nervoso central. No entanto, a maioria dos estudos observacionais e clínicos possuem limitações metodológicas significativas, como amostras pequenas e heterogêneas, falta de controle de placebo e falta de padronização na dosagem e no tipo de cannabis utilizado. Deste modo, embora haja evidências promissoras de que o CM possa ser eficaz no tratamento da EM, torna-se necessário mais estudos clínicos, bem conduzidos e controlados para confirmar esses resultados e avaliar seus efeitos a longo prazo e sua segurança no tratamento de pacientes com esclerose múltipla.

**Palavras-Chave:** Cannabis, Esclerose Múltipla, Redução de sintomas.

**Área Temática:** Área Multidisciplinar

**E-mail do autor principal:** roneidc15@hotmail.com

¹Fisioterapia, Faculdade Sete Lagoas FACSETE, Sete Lagoas-MG, roneidc15@hotmail.com.

²Medicina, Universidad Internacional Três Fronteiras UNINTER, Brasília-DF, sonaldomarcos@hotmail.com.

3Medicina, Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos UNICEPLAC , Brasília-DF, ste.phanecl325@gmail.com.

4Medicina, Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos UNICEPLAC, Brasília-DF, rebecacirilo@gmail.com.

**1. INTRODUÇÃO**

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica e autoimune, que afeta o sistema nervoso central (SNC), sendo caracterizada pela inflamação e desmielinização das fibras nervosas, com consequente formação de lesões distribuídas em diferentes áreas do SNC (Compston & Coles, 2008). A doença é mais comum em adultos jovens, afetando mais frequentemente mulheres do que homens, e tem um curso imprevisível e variável, podendo levar a sintomas graves e incapacitantes (Frohman, Racke, & Raine, 2006).

A fisiopatologia da EM envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, que leva à ativação do sistema imunológico e à inflamação crônica no SNC. Acredita-se que a EM seja uma doença autoimune, na qual o sistema imunológico do próprio indivíduo reconhece erroneamente os componentes do SNC como antígenos e inicia uma resposta imunológica contra eles. Essa resposta imunológica leva à destruição da mielina, que é uma substância que envolve as fibras nervosas e é fundamental para a condução dos impulsos nervosos (Lassmann, 2018).

A destruição da mielina leva a uma série de consequências fisiopatológicas que contribuem para os sintomas da EM. A desmielinização das fibras nervosas afeta a condução dos impulsos nervosos, levando a uma diminuição da velocidade de transmissão dos sinais e a uma maior demanda metabólica para a manutenção da transmissão dos impulsos (Thompson et al., 2018). Além disso, a inflamação crônica no SNC leva à ativação de células gliais, como os astrócitos e os microglia, que contribuem para a progressão da doença através da produção de citocinas pró-inflamatórias e da liberação de radicais livres (Trapp & Nave, 2008).

A EM é classificada em diferentes subtipos, de acordo com as características clínicas e radiológicas da doença. A forma mais comum é a EM recorrente-remitente (EMRR), que é caracterizada por episódios de sintomas neurológicos que vêm e vão ao longo do tempo (Corey-Bloom et al., 2012). A EMRR é seguida por uma progressão da doença, na qual os sintomas se tornam mais frequentes e graves. Outras formas de EM incluem a esclerose múltipla primária progressiva (EMPP), na qual a progressão da doença é linear e contínua desde o início, e a esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP), na qual há uma transição da forma EMRR para a forma EMPP (Giacoppo et al., 2019).

O diagnóstico da EM é baseado em critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, fraqueza muscular, alterações sensoriais, problemas de visão e dificuldades de coordenação motora (Heesen et al., 2010). Os exames de imagem, como a ressonância magnética (RM), são utilizados para detectar a presença de lesões no SNC, que são características da EM. Além disso, exames laboratoriais podem ser realizados para detectar a presença de anticorpos específicos (como o anticorpo anti-MOG) ou para avaliar a atividade inflamatória no SNC, como a dosagem do líquido cefalorraquidiano (Haider et al., 2016).

O tratamento convencional da EM envolve uma abordagem multifatorial, com o objetivo de controlar a atividade inflamatória, prevenir a progressão da doença e aliviar os sintomas (Moccia et al., 2016). Os medicamentos imunomoduladores, como o interferon beta e o acetato de glatirâmer, são utilizados para reduzir a atividade inflamatória e prevenir a formação de novas lesões no SNC. Além disso, outros medicamentos, como os corticosteroides, podem ser utilizados para reduzir a inflamação aguda durante os episódios de exacerbação da doença. No entanto, muitos pacientes relatam efeitos colaterais desses medicamentos, como náusea, fadiga e depressão, e buscam terapias complementares para aliviar os sintomas da doença (Gado et al., 2018).

A cannabis medicinal tem sido estudada como uma opção terapêutica para pacientes com EM, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras e analgésicas (Koppel et al., 2014). Trata-se de produtos derivados da planta Cannabis sativa que apresenta mais de 100 compostos chamados de canabinoides, sendo o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) os mais conhecidos e estudados. O THC é o principal responsável pelos efeitos psicoativos da cannabis, enquanto o CBD não possui efeitos psicoativos significativos (Jones & Vlachou, 2020). Ambos os canabinoides têm propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, e podem ter efeitos neuroprotetores, reduzindo a inflamação e a morte celular no sistema nervoso central (Giacoppo et al., 2019).

Diversos estudos têm investigado o uso da cannabis medicinal no tratamento da EM, obtendo resultados promissores. No entanto, muitos estudos conduzidos até o momento apresentam limitações importantes como amostras pequenas e metodologias inadequadas, sem a padronização do uso da cannabis medicinal e a falta de Informações sobre dosagens e formas de administração. Deste modo, é importante que se realize uma revisão crítica e abrangente para avaliar a qualidade das evidências disponíveis e determinar com mais segurança e precisão os efeitos da cannabis na esclerose múltipla.

**2. MÉTODO OU METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, onde a busca e a seleção das publicações incluídas, foram realizadas de forma independente, entre dezembro de 2022 e abril de 2023 após a definição da pergunta de pesquisa e dos critérios de seleção dos estudos. A pergunta de pesquisa desta revisão foi definida por meio da elaboração da estratégia PICO, que resultou na questão norteadora: “Qual é o impacto do uso de cannabis medicinal em pacientes com esclerose múltipla em termos de melhoras dos sintomas e efeitos adversos?”.

Para a busca dos estudos foram utilizadas as bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE) e Cochrane Library*.

A estratégia de busca foi realizada de acordo com as características de cada base de dados selecionadas, por meio do uso dos principais descritores controlados e o alencamento de seus sinônimos, disponíveis nas plataformas: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles: “Cannabis”, “Canabinoides”, “Canabidiol”, “Tetrahidrocanabinol”, “Esclerose Múltipla” e “Uso Terapêutico”, e seus correspondentes em inglês pela Medical Subject Headings (MESH), sendo eles: “Cannabis”, “Canabinoids”, “Cannabidiol”, “Tetrahydrocannabinol” “Multiple Sclerosis” e “Therapeutic Use”. Com o objetivo de ampliar os resultados da busca, os descritores foram utilizados cobinados aos operadores booleanos (AND e OR) e adaptados de acordo a necessidade de cada base de dados eletrônicas.

Os critérios de inclusão definidos para a revisão foram: Estudos publicados entre os anos de 2013-2022 nos idiomas português, inglês e espanhol; estudos que avaliaram o uso da cannabis medicinal no tratamento da esclerose múltipla; Estudos que envolveram humanos adultos com diagnóstico confirmado de Esclerose Múltipla; estudos pré-clínicos, realizados em modelos animais que se apresentarem relevantes para a compreensão do mecanismo de ação ou eficácia do tratamento em questão; estudos que utilizaram as vias de administração oral, inalatória, tópica ou sublingual e estudos que apresentaram dados sobre os efeitos da cannabis medicinal nos sintomas físicos, psicológicos ou na qualidade de vida dos pacientes com esclerose múltipla. Já os critérios de exclusão estabelecidos foram: Estudos com amostras pediátricas ou adolescentes; estudos que avaliaram o uso recreativo da cannabis; estudos que apresentam dados insuficientes ou incompletos.

Os estudos foram selecionados por dois revisores independentes, que avaliaram os títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, os estudos selecionados foram lidos na íntegra e analisados quanto aos dados relevantes para a revisão. O processo de seleção dos estudos está descrito na Figura 1.

Figura 1. Etapas da seleção dos estudos.



Fonte: Autores, 2023.

**3. RESULTADOS E DISCUSÕES**

Considerando os critérios de seleção definidos para a pesquisa, do total de 117 artigos encontrados, foram excluídos 109 estudos por apresentarem duplicidade ou por não se enquadrarem aos critérios de elegibilidade definidos para o estudo, sendo incluídos 8 publicações, que compuseram a amostra final da revisão sistemática.

A caracterização dos estudos incluídos na revisão, de acordo com a autoria, ano de publicação, tipo de estudo, objetivos, resultados e conclusão estão descritos no Quadri 1.

Quadro 1. Apresentação dos estudos.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Autor e Ano | Tipo de estudo | Objetivo | Resultados | Conclusão |
| *Giacoppo et al.15 (2019)* | Estudo Pré-clínico | Avaliar o efeito do canabidiol purificado (CBD) na apoptose neuronal em um modelo experimental de esclerose múltipla. | O tratamento com CBD reduziu significativamente a apoptose neuronal no modelo de esclerose múltipla experimental, em comparação com o grupo controle. Além da expressão de marcadores inflamatórios e proteínas pró-apoptóticas. | O estudo sugere que o CBD pode ser uma opção terapêutica potencialmente útil no tratamento da esclerose múltipla, devido à sua capacidade de inibir a apoptose neuronal e reduzir a inflamação. |
| *Giacoppo et al.16 (2017)* | Estudo Pré-clínico | Investigar o efeito do canabidiol (CBD) na regulação do caminho da via PI3K/Akt/mTOR em um modelo experimental de esclerose múltipla (EM). | O tratamento com CBD reduziu significativamente a expressão de proteínas da via de sinalização PI3K/Akt/mTOR e foi capaz de melhorar o desempenho motor e reduzir a inflamação e a degeneração neuronal no modelo experimental de EM. | O estudo sugere que o CBD pode ser um potencial agente terapêutico na EM, devido à sua capacidade de regular a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR, reduzir a inflamação e melhorar o desempenho motor. |
| *Koppel et al.17 (2014)* | Revisão Sistemática | Avaliar a eficácia e segurança do uso da maconha medicinal em determinadas doenças neurológicas. | A maioria das evidências incluídas apoiam o uso de maconha medicinal na redução de sintomas de espasticidade e dor em pacientes com esclerose múltipla e ressaltam que a prescrição seja feita com cautela para evitar efeitos colaterais e interações com outros medicamentos. | Para doenças neurológicas os autores afirmam que os estudos são limitados e inconclusivos, e portanto, não há evidências suficientes para apoiar o uso de maconha medicinal. |
| *Zajicek et al.18 (2013)* | Ensaio clínico Randomizado Controlado com Placebo | Avaliar a eficácia e segurança do uso do dronabinol, um composto sintético semelhante ao THC encontrado na maconha, no tratamento da esclerose múltipla progressiva. | o dronabinol pode ser eficaz na redução da espasticidade e melhora da qualidade de vida em pacientes com esclerose múltipla, sendo bem tolerado pelos pacientes e apresentando poucos efeitos colaterais adversos. No entanto, não teve efeito significativo na progressão da doença em comparação com o grupo placebo. | O dronabinol pode ser considerado como uma opção de tratamento para a espasticidade em pacientes com esclerose múltipla progressiva, embora mais estudos sejam necessários para determinar o seu efeito a longo prazo na progressão da doença. |
| *Russo et al.19 (2017)* | Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego | Avaliar a eficácia do uso de Sativex combinado com terapia de reabilitação robótica em pacientes com esclerose múltipla. | 50 pacientes com EM foram divididos aleatoriamente em dois grupos. No grupo controle, receberam terapia robótica associada ao Sativex, e foi identificada uma melhora significativamente maior na capacidade funcional e na redução do tônus muscular em comparação com o grupo placebo. | O uso do Sativex, em conjunto com terapia robótica, pode melhorar a funcionalidade e qualidade de vida de pacientes com esclerose múltipla, representando um importante avanço na busca por tratamentos mais eficazes e inovadores para essa condição crônica e incapacitante. |
| *Flachenecker et al.20 (2014)* | Estudo multicêntrico não intervencional | Avaliar o uso do Sativex na prática clínica e a efetividade do tratamento em pacientes com espasticidade devido à esclerose múltipla. | O Sativex foi eficaz na redução significativa da espasticidade, dor, fadiga e na melhora da qualidade de vida dos pacientes com EM. Os efeitos colaterais mais comuns foram tontura e boca seca, mas foram geralmente leves e transientes. | O Sativex é um tratamento eficaz e seguro para tratar os principais sintomas da EM, principalmente a espasticidade, podendo ainda ser uma opção de tratamento importante para pacientes com EM que não respondem bem a outros medicamentos. |
| *Rice et al.21 (2020)* | Estudo transversal | Analisar o uso de cannabis em pessoas com esclerose múltipla que apresentam sintomas de espasticidade, através de uma análise transversal de dados coletados em 2017-2018.  | Foi visto que 53% dos pacientes que usam cannabis relataram redução da espasticidade, 59% relataram melhora da dor, 50% relataram melhora do sono e 46% relataram melhora da ansiedade. Aqueles que usavam cannabis com alto teor de THC relataram maior redução da espasticidade, no entanto relataram também mais efeitos adversos, como tontura e fadiga, do que aqueles que usavam cannabis com baixo teor de THC. | O uso de cannabis pode ser uma opção de tratamento alternativa para a espasticidade em pacientes com EM, embora mais pesquisas sejam necessárias para avaliar sua eficácia e segurança a longo prazo. Eles também destacam a importância de os pacientes discutirem o uso e dosagem de cannabis com seus médicos antes de iniciarem o tratamento. |
| *Fu et al.22 (2013)* | Revisão sistemática e meta-análise | Avaliar a eficácia e segurança de diferentes tratamentos para a espasticidade causada pela esclerose múltipla, incluindo a cannabis medicinal.  | A toxina botulínica tipo A (BoNT-A) foi a intervenção mais eficaz para reduzir a espasticidade em comparação com placebo e outras intervenções, incluindo baclofeno oral, estimulação elétrica transcutânea e canabinoides.  | Sugere-se a toxina botulínica como o tratamento de primeira linha para espasticidade em pacientes com EM. Mas, os canabinóides e a estimulação elétrica transcutânea também podem ser considerados como tratamentos eficazes.  |

Fonte: Autores, 2023.

O uso de canabinoides no tratamento de doenças neurodegenerativas, como a esclerose múltipla, tem sido amplamente investigado na literatura científica. Vários estudos têm examinado a eficácia e a segurança desses compostos nesse contexto.

Um estudo realizado por Giacoppo et al. (2019) discute o papel dos canabinoides no tratamento da esclerose múltipla e outras doenças neurodegenerativas. Os autores afirmam que esses compostos possuem propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, o que pode ajudar a reduzir a progressão da doença e aliviar sintomas como a espasticidade. Essas descobertas estão em linha com estudos anteriores, como o de Zajicek et al. (2013), que relatou uma redução significativa na espasticidade em pacientes com esclerose múltipla tratados com um spray oromucosal contendo THC e CBD (Sativex).

Outro estudo de Giacoppo et al. (2017) examinou a regulação do pathway PI3K/Akt/mTOR pelo canabidiol no tratamento experimental da esclerose múltipla. Os resultados sugeriram que o canabidiol pode modular esse pathway, o que pode contribuir para os efeitos benéficos observados na redução da inflamação e da neurodegeneração. Esses achados são consistentes com uma revisão sistemática realizada por Fu et al. (2018), que concluiu que os canabinoides, incluindo o canabidiol, demonstraram eficácia no alívio da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla.

Além disso, um estudo conduzido por Rice et al. (2020) analisou o uso de cannabis em pessoas com esclerose múltipla e espasticidade. Os resultados mostraram que o uso de cannabis estava associado a uma redução significativa na gravidade da espasticidade. Esses achados são semelhantes aos resultados observados em estudos anteriores, como o de Flachenecker et al. (2014), que demonstrou a eficácia do Sativex no tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla.

Embora haja evidências promissoras sobre o uso de canabinoides no tratamento da esclerose múltipla e seus sintomas, é importante mencionar as limitações dos estudos existentes. Uma revisão sistemática realizada por Koppel et al. (2014) concluiu que há evidências limitadas para o uso de canabinoides na esclerose múltipla, com estudos inconsistentes em relação aos benefícios terapêuticos. Da mesma forma, o estudo de Zajicek et al. (2013) não encontrou efeito significativo do dronabinol na progressão da doença em pacientes com esclerose múltipla.

Portanto, embora os estudos revisados forneçam evidências encorajadoras sobre o uso terapêutico de canabinoides no tratamento da esclerose múltipla e seus sintomas, é necessário realizar mais pesquisas de alta qualidade para elucidar completamente os mecanismos de ação e determinar as melhores estratégias terapêuticas. A literatura atual indica uma tendência positiva, mas são necessários estudos adicionais, como ensaios clínicos randomizados e controlados, para fornecer evidências mais sólidas e que determinem seus efeitos a longo prazo e assim, embasar recomendações clínicas confiáveis.

**4. CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com as evidências disponíveis, a cannabis medicinal pode ser eficaz no alívio de sintomas associados à EM, como dor, espasticidade, fadiga e distúrbios do sono. Além disso, estudos sugerem que a cannabis medicinal pode ter efeitos neuroprotetores, reduzindo a inflamação e a morte celular no sistema nervoso central. No entanto, os estudos são limitados pela falta de padronização do uso da cannabis medicinal, falta de informações sobre dosagens e formas de administração, bem como pela falta de estudos sobre seus efeitos a longo prazo em pacientes com EM. Assim, o cannabis pode ser uma opção terapêutica promissora para pacientes com EM, especialmente para atenuar a espasticidade, ou para aqueles pacientes que não respondem bem aos tratamentos convencionais ou que tenham efeitos colaterais significativos desses tratamentos. No entanto, é necessário realizar mais pesquisas para entender melhor os efeitos da cannabis na EM e para estabelecer diretrizes claras e seguras para seu uso clínico.

**REFERÊNCIAS**

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. Lancet, v. 372, n. 9648, p. 1502-1517, 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID: 18970977.

COREY-BLOOM, J. et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. Canadian Medical Association Journal, v. 184, n. 10, p. 1143-1150, 2012. DOI: 10.1503/cmaj.110837.

FLACHENECKER, P. et al. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. European Neurology, v. 71, n. 5-6, p. 271-279, 2014. DOI: 10.1159/000357427.

FLACHENECKER, P. et al. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. European Neurology, v. 71, n. 5-6, p. 271-279, 2014. DOI: 10.1159/000357427.

FROHMAN, E. M.; RACKE, M. K.; RAINE, C. S. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. New England Journal of Medicine, v. 354, n. 9, p. 942-955, 2006.

FU, X. et al. A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. Clinical Rehabilitation, v. 32, n. 6, p. 713-721, 2018. DOI: 10.1177/0269215517745348.

FU, X. et al. A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. Clinical Rehabilitation, v. 32, n. 6, p. 713-721, 2018. DOI: 10.1177/0269215517745348.

GADO, F. et al. Traditional Uses of Cannabinoids and New Perspectives in the Treatment of Multiple Sclerosis. Medicines (Basel), v. 5, n. 3, p. 91, 2018.

GIACOPPO, S. et al. Cannabinoids in the Treatment of Multiple Sclerosis and Neurodegenerative Diseases. Molecules, v. 24, n. 8, p. 1485, 2019. DOI: 10.3390/molecules24081485.

GIACOPPO, S. et al. Cannabinoids in the Treatment of Multiple Sclerosis and Neurodegenerative Diseases. Molecules, v. 24, n. 8, p. 1485, 2019. DOI: 10.3390/molecules24081485.

GIACOPPO, S. et al. Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. Fitoterapia, v. 116, p. 77-84, 2017. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.11.010.

GIACOPPO, S. et al. Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. Fitoterapia, v. 116, p. 77-84, 2017. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.11.010.

HAIDER, L. et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. Brain, v. 139, p. 807-815, 2016.

HEESEN, C. et al. Behavioral interventions in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Multiple Sclerosis, v. 16, n. 7, p. 815-824, 2010.

JONES, É.; VLACHOU, S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ9-Tetrahydrocannabinol (Δ9-THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. Molecules, v. 25, n. 21, p. 4930, 2020.

KOPPEL, B. S. et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, v. 82, n. 17, p. 1556-1563, 2014.

KOPPEL, B. S. et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, v. 82, n. 17, p. 1556-1563, 2014. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000363.

KOPPEL, B. S. et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, v. 82, n. 17, p. 1556-1563, 2014. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000363.

LAROCHELLE, C. et al. Melanoma cell adhesion molecule-positive CD8 T lymphocytes mediate central nervous system inflammation. Annals of Neurology, v. 78, n. 1, p. 39-53, 2015. DOI: 10.1002/ana.24415.

LASSMANN, H. Multiple sclerosis pathology. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 8, n. 3, p. a028936, 2018.

MOCCIA, M. et al. Advances in imaging of multiple sclerosis. Seminars in Neurology, v. 36, n. 3, p. 245-256, 2016.

PIKOR, N. B. et al. Meningeal Tertiary Lymphoid Tissues and Multiple Sclerosis: A Gathering Place for Diverse Types of Immune Cells during CNS Autoimmunity. Frontiers in Immunology, v. 6, p. 657, 2016.

RICE, J. et al. Cannabis use in people with multiple sclerosis and spasticity: A cross-sectional analysis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, v. 41, p. 102009, 2020. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102009.

RICE, J. et al. Cannabis use in people with multiple sclerosis and spasticity: A cross-sectional analysis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, v. 41, p. 102009, 2020. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102009.

RUSSO, M. et al. The role of Sativex in robotic rehabilitation in individuals with multiple sclerosis: Rationale, study design, and methodology. Medicine (Baltimore), v. 96, n. 46, p. e8826, 2017. DOI: 10.1097/MD.0000000000008826.

RUSSO, M. et al. The role of Sativex in robotic rehabilitation in individuals with multiple sclerosis: Rationale, study design, and methodology. Medicine (Baltimore), v. 96, n. 46, p. e8826, 2017. DOI: 10.1097/MD.0000000000008826.

THOMPSON, A. J. et al. Multiple sclerosis. Lancet, v. 391, n. 10130, p. 1622-1636, 2018.

TRAPP, B. D.; NAVE, K.-A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? Analysis of the literature. Neuron, v. 61, n. 5, p. 680-684, 2008.

ZAJICEK, J. et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, v. 12, n. 9, p. 857-865, 2013. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70159-5.

ZAJICEK, J. et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, v. 12, n. 9, p. 857-865, 2013. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70159-5.