

07

Ebook da coleção

**O Código  
Canabinoide**

# Esclerose Múltipla: avanço na Medicina Endocanabinoide

1ª edição

2025

*Avanços em  
ciência e terapias  
integrativas*



# Sumário

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Prefácio .....                                                | 03 |
| 1. Base fisiológicas da Esclerose Múltipla .....              | 04 |
| 2. Perspectivas terapêuticas da medicina endocanabinoide..... | 09 |
| 3. Canabinoides de interesse na Esclerose Múltipla .....      | 21 |
| 4. Evidências científicas sobre o uso de canabinoides.....    | 23 |
| 5. Aspectos éticos e legais.....                              | 25 |
| 6. Certificações.....                                         | 27 |
| Fale Conosco.....                                             | 36 |



# Prefácio

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crônica e autoimune que acomete o sistema nervoso central, afetando principalmente adultos jovens em idade produtiva. Com prevalência estimada em mais de 2,3 milhões de pessoas no mundo, representa uma das principais causas de incapacidade neurológica não traumática em adultos. O curso clínico variável, os múltiplos subtipos e a diversidade de manifestações motoras, sensitivas, cognitivas e neuropsiquiátricas impõem desafios consideráveis para o manejo clínico e para a manutenção da qualidade de vida dos pacientes.

Nas últimas décadas, a compreensão da fisiopatologia da esclerose múltipla avançou significativamente, levando à introdução de terapias modificadoras de doença com impacto comprovado sobre a atividade inflamatória. Nesse cenário, cresce o interesse por estratégias terapêuticas complementares que possam atuar de forma multimodal sobre vias fisiopatológicas distintas, com foco não apenas em imunomodulação, mas também em neuroproteção e controle sintomático.

A medicina endocanabinoide tem emergido como um campo promissor para a abordagem desses sintomas refratários. Mecanismos farmacológicos como a modulação da neurotransmissão excitatória, o controle da neuroinflamação e os efeitos sobre a plasticidade sináptica vêm sendo investigados como alvos terapêuticos relevantes. Entre os principais compostos estudados, destacam-se os fitocanabinoides como o tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), cuja interação com os receptores endocanabinoides e outros alvos moleculares pode contribuir para efeitos clínicos relevantes em populações com esclerose múltipla.

Este manual oferece uma revisão crítica das evidências científicas disponíveis sobre o uso de canabinoides em pacientes com esclerose múltipla, com ênfase na formulação oral e nos aspectos clínicos práticos relacionados à segurança, titulação, acompanhamento e avaliação de resposta terapêutica. O conteúdo foi estruturado para fornecer aos profissionais de saúde elementos técnicos atualizados, que sirvam como apoio à decisão clínica fundamentada em evidências e centrada na individualização do cuidado.

**Dr. Sidarta Zuanon Dias**  
**Diretor Médico Neurologista**

## a) Conceito e definição

A esclerose múltipla (EM) constitui uma doença neurológica crônica e autoimune que afeta o sistema nervoso central. É caracterizada pela formação de lesões desmielinizantes multifocais na substância branca e cinzenta do cérebro e medula espinhal. Essa condição representa a principal causa de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens, com idade de início típica entre 20 e 40 anos, acometendo principalmente o sexo feminino. A prevalência global estimada é de aproximadamente 35 casos por 100.000 habitantes, com variações significativas entre diferentes populações e regiões geográficas.

A esclerose múltipla deriva de achados anatomopatológicos que evidenciam múltiplas áreas de esclerose distribuídas de forma difusa pelo sistema nervoso central. Essas lesões decorrem de um processo inflamatório que leva à destruição da bainha de mielina, comprometimento axonal e formação de cicatrizes gliais. As placas de desmielinização são caracterizadas por destruição de oligodendrócitos, inflamação perivascular e alterações nos componentes lipídicos e proteicos da mielina no interior e na periferia das lesões. O dano axonal é frequente, e corpos celulares neuronais também podem ser afetados. Nessas áreas lesionadas, observa-se o desenvolvimento de gliose, um processo reacional caracterizado pela proliferação e hipertrofia de astrócitos, cuja função é isolar o tecido danificado e preservar a homeostase neural. Essas alterações distribuem-se predominantemente na substância branca do sistema nervoso central, com maior acometimento da medula espinhal, nervos ópticos e regiões periventriculares. Os tratos localizados no mesencéfalo, ponte e cerebelo também podem ser afetados. Embora em menor grau, a substância cinzenta cerebral e medular também pode apresentar lesões.

## b) Fisiopatologia e mecanismos imunológicos

A fisiopatologia da esclerose múltipla envolve uma interação complexa de componentes patogênicos que atuam de forma sinérgica na iniciação e perpetuação do processo patológico. A patogênese da EM compreende quatro componentes principais interconectados:

**Componente Redox:** O desequilíbrio entre sistemas oxidantes e antioxidantes desempenha papel fundamental na iniciação e progressão da EM. As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio produzidas durante o processo inflamatório contribuem para o dano tecidual, comprometimento da barreira hematoencefálica e morte neuronal. Este componente é relevante nas fases progressivas da doença.

**Componente Inflamatório/Autoimune:** O processo inflamatório na EM caracteriza-se pela ativação aberrante do sistema imunológico adaptativo, com participação predominante de linfócitos T helper 1 (Th1) e Th17, que atravessam a barreira hematoencefálica e iniciam uma cascata inflamatória local. Esta resposta imunológica é direcionada contra antígenos da mielina, incluindo a proteína básica da mielina, proteína proteolípídica e glicoproteína oligodendrócito da mielina.

**Componente Vascular:** As alterações vasculares precedem e acompanham o desenvolvimento das lesões desmielinizantes. O comprometimento da barreira hematoencefálica facilita a migração de células inflamatórias para o parênquima cerebral e contribui para a formação do edema vasogênico.

**Componente Neurodegenerativo:** Embora tradicionalmente considerada uma doença primariamente inflamatória, evidências crescentes demonstram que a neurodegeneração constitui um processo precoce e independente na EM. As formas incapacitantes da doença são marcadas por perda axonal, atrofia cortical e disfunção sináptica.

O diagnóstico da esclerose múltipla (EM) tem base clínica, sendo complementado por exames e orientado pelos critérios de McDonald, na versão de 2017. Esses critérios estabelecem a disseminação das lesões desmielinizantes no sistema nervoso central no eixo espaço (DIS) e no eixo tempo (DIT). A aplicação dos critérios depende da combinação entre o número de surtos clínicos (manifestações neurológicas agudas) e o número de lesões objetivamente identificadas. Em pacientes com dois surtos e evidência clínica de duas ou mais lesões, o diagnóstico pode ser estabelecido diretamente. Já nos casos com apenas um surto e/ou uma única lesão demonstrável, é necessária a documentação adicional de DIS e/ou DIT por meio de exames complementares.

A DIS pode ser documentada por ressonância magnética (RM), mediante a identificação de uma ou mais lesões típicas em pelo menos duas das quatro regiões caracteristicamente acometidas: periventricular, justacortical ou cortical, infratentorial e medular. A DIT pode ser caracterizada pela presença simultânea de lesões na RM com e sem contraste por gadolínio em qualquer localização ou pela detecção de novas lesões em RM seriadas. Além disso, na ausência dessas bandas no soro, a presença de bandas oligoclonais no líquido pode ser utilizada como marcador de DIT, permitindo o diagnóstico mesmo com uma única manifestação clínica e evidência de DIS. A RM permanece como exame de escolha para suporte diagnóstico, enquanto a análise do líquido e os potenciais evocados visuais são utilizados como métodos auxiliares, especialmente em casos atípicos. A exclusão de diagnósticos diferenciais, como neuromielite óptica, doenças infecciosas, inflamatórias ou vasculares, é imprescindível no processo diagnóstico.



## c) Sinais e sintomas

A apresentação clínica da esclerose múltipla é heterogênea, refletindo a natureza multifocal das lesões e a variabilidade anatômica do acometimento. Os sintomas podem ser agrupados em manifestações neurológicas centrais (motoras, sensitivas, visuais, cerebelares, cognitivas e neuropsiquiátricas) e manifestações sistêmicas ou não neurológicas, que também impactam a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes.

**Manifestações Motoras:** A espasticidade é um dos sintomas mais limitantes, ocorrendo em cerca de 80% dos pacientes ao longo da evolução da doença. Caracteriza-se por aumento do tônus muscular dependente da velocidade, hiperreflexia e clônus, levando a rigidez, espasmos musculares e prejuízo funcional. A fraqueza muscular, geralmente assimétrica, pode comprometer tanto membros superiores quanto inferiores, com variação individual de padrão.

**Distúrbios Sensitivos:** Alterações sensitivas ocorrem em mais de 90% dos casos e incluem parestesias, disestesias, hipoestesia e dor neuropática. Esta última, presente em 50–70% dos pacientes, pode manifestar-se como dor em queimação, sensação de choque elétrico ou compressão, afetando significativamente a qualidade de vida.

**Disfunções Visuais:** A neurite óptica é a manifestação inicial em cerca de 20% dos pacientes e acomete aproximadamente 50% ao longo do curso da doença. Apresenta-se como perda visual unilateral subaguda, dor retroorbital exacerbada por movimentos oculares e defeito pupilar aferente relativo. Outros sintomas incluem diplopia, nistagmo e oftalmoplegia internuclear.

**Sintomas Cerebelares:** A disfunção cerebelar pode incluir ataxia, dismetria, tremor intencional e disartria, geralmente associada a prejuízo funcional significativo e resposta limitada aos tratamentos disponíveis.

**Disfunções Autonômicas e Sistêmicas:** A disfunção vesical acomete entre 80–90% dos pacientes, manifestando-se por urgência, frequência, noctúria, incontinência ou retenção urinária. A constipação intestinal e a incontinência fecal também são comuns.

**Fadiga:** Reportada por 75–95% dos pacientes, é um dos sintomas mais incapacitantes. Caracteriza-se por sensação persistente de exaustão física e/ou mental, desproporcional à atividade exercida, interferindo nas esferas pessoal, profissional e social.

**Outros Sintomas Não Neurológicos Relevantes:** Além dos sintomas clássicos, pacientes podem apresentar manifestações sistêmicas como alterações no sono, perda ponderal associada à disfagia ou disfunção autonômica, e comorbidades psiquiátricas como depressão e ansiedade, que coexistem frequentemente com a doença e exigem abordagem multidisciplinar.

## d) Subtipos clínicos

A classificação dos subtipos clínicos da esclerose múltipla passou por revisões significativas nas últimas décadas, acompanhando a evolução do conhecimento sobre a história natural da doença.

**Síndrome Clinicamente Isolada (CIS):** Corresponde ao primeiro episódio clínico compatível com desmielinização do sistema nervoso central, com duração mínima de 24 horas, na ausência de febre ou infecção. A CIS pode ser monofocal (envolvendo uma única região anatômica) ou multifocal (acometimento de múltiplas regiões). Estima-se que entre 60% e 70% dos pacientes com CIS evoluam para esclerose múltipla clinicamente definida no intervalo de 10 a 15 anos.

**Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR):** É o subtipo mais frequente, representando cerca de 85% dos casos no momento do diagnóstico. Caracteriza-se por episódios agudos de disfunção neurológica (surtos), seguidos por períodos de remissão com recuperação total ou parcial. Os surtos devem ter duração mínima de 24 horas e ocorrer com intervalo de pelo menos 30 dias entre si.

**Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP):** Evolui a partir da forma remitente-recorrente em aproximadamente 50% dos pacientes após 10 a 15 anos de doença. É caracterizada por progressão neurológica contínua, com ou sem surtos superpostos. A transição costuma ocorrer de forma insidiosa e muitas vezes só é reconhecida retrospectivamente, após meses ou anos de declínio funcional.

**Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EMPP):** Responsável por 10% a 15% dos casos, esse subtipo apresenta progressão neurológica desde o início, sem surtos ou remissões definidos. Afeta, em geral, indivíduos com idade média superior à observada nos demais subtipos (em torno de 40 anos) e tem discreta predominância entre homens.

## e) Progressão da doença

A progressão da esclerose múltipla apresenta padrões heterogêneos que refletem a complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e características individuais da resposta imunológica. O entendimento dos mecanismos de progressão é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes.

Nas fases iniciais da doença, predominam os mecanismos inflamatórios agudos, caracterizados por surtos de desmielinização focal com potencial de recuperação através de remielinização e plasticidade neuronal. Esta fase corresponde tipicamente ao fenótipo remitente-recorrente e apresenta melhor resposta às terapias imunomoduladoras convencionais.

A transição para as formas progressivas envolve mudanças fundamentais nos mecanismos patogênicos, com predomínio crescente de processos neurodegenerativos sobre os inflamatórios. A inflamação torna-se progressivamente compartimentalizada no sistema nervoso central, com formação de folículos linfoides ectópicos nas meninges e ativação crônica da microglia.

Fatores preditivos de progressão mais rápida incluem idade avançada ao diagnóstico, sexo masculino, forma primariamente progressiva, alta carga lesional na ressonância magnética inicial, presença de lesões medulares e resposta inadequada às terapias de primeira linha.

Apesar dos avanços terapêuticos observados nas últimas décadas, persistem limitações relevantes no manejo clínico da esclerose múltipla, sobretudo no controle de sintomas refratários e no tratamento das formas progressivas da doença.

## **f) Limitações dos tratamentos convencionais**

As terapias modificadoras da doença (TMD) apresentam eficácia comprovada na redução da atividade inflamatória e na diminuição da frequência de surtos nas formas remitente-recorrentes. No entanto, nas formas progressivas, sua efetividade é restrita, uma vez que os mecanismos patológicos predominantes são neurodegenerativos e independentes da inflamação aguda. Além disso, parte dos pacientes apresenta respostas questionáveis às TMD disponíveis ou desenvolvem efeitos adversos que limitam seu uso continuado.

O tratamento sintomático da esclerose múltipla apresenta limitações relevantes em diversos domínios clínicos. A espasticidade tende a responder de forma parcial aos relaxantes musculares disponíveis, como baclofeno, tizanidina e dantroleno, que estão associados a efeitos adversos como sedação, fraqueza muscular e comprometimento cognitivo. A fadiga, considerada um sintoma de alto impacto funcional, possui resposta terapêutica restrita. Fármacos como amantadina e modafinil demonstram eficácia limitada, e a ausência de marcadores objetivos dificulta o monitoramento e a avaliação terapêutica. A disfunção do trato urinário inferior exige condutas combinadas, que incluem anticolinérgicos, cateterização intermitente e procedimentos invasivos. Os anticolinérgicos, por sua vez, estão associados à constipação, xerostomia e prejuízo cognitivo, enquanto a cateterização representa fator de risco para infecções e outras complicações urológicas.

Diante dessas limitações, a busca por alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras se torna indispensável. Nesse contexto, os canabinoides têm sido explorados como recurso potencial para o manejo sintomático, especialmente em pacientes com resposta inadequada às abordagens farmacológicas tradicionais.

## 2

## Perspectivas terapêuticas da medicina endocanabinoide

O sistema endocanabinoide (SEC) constitui um mecanismo neuromodulador envolvido na manutenção da homeostase do sistema nervoso central e na regulação de respostas neuroimunológicas. O SEC é composto por três elementos principais: os ligantes endógenos (endocanabinoides), os receptores canabinoides e as enzimas responsáveis por sua síntese e degradação. Os principais endocanabinoides, a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), são derivados do ácido araquidônico e sintetizados sob demanda em resposta a estímulos fisiológicos. Diferentemente dos neurotransmissores clássicos, não são armazenados em vesículas sinápticas, sendo produzidos localmente e atuando como mensageiros retrógrados.

Os receptores canabinoides CB1 e CB2 pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G e apresentam distribuição e funções distintas no sistema nervoso central. Os receptores CB1 estão entre os mais abundantes do cérebro e localizam-se predominantemente em terminais pré-sinápticos de neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos, permitindo modulação da liberação de neurotransmissores por mecanismos de inibição pré-sináptica. No contexto da esclerose múltipla, são expressos em áreas frequentemente comprometidas pela doença, como hipocampo, córtex cerebral, gânglios da base e cerebelo. Já os receptores CB2, inicialmente descritos em células do sistema imunológico periférico, são expressos no sistema nervoso central por células microgliais, astrócitos e células imunes infiltrantes. Sua expressão aumenta em estados neuroinflamatórios, como na esclerose múltipla, sugerindo participação na modulação da inflamação neurogênica.

### Efeitos Neuroprotetores mediados por CB1

A ativação dos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) exerce efeitos neuroprotetores por meio de múltiplos mecanismos celulares e moleculares. Um dos principais mecanismos envolve a redução da liberação de glutamato, contribuindo para a proteção contra a excitotoxicidade, componente importante na fisiopatologia da Esclerose Múltipla. A excitotoxicidade está relacionada à ativação excessiva de receptores glutamatérgicos, em especial os do tipo NMDA, resultando em influxo descontrolado de cálcio e ativação de vias apoptóticas.

Outro aspecto importante da ação dos receptores CB1 é a regulação da homeostase do cálcio intracelular por meio da inibição de canais de cálcio voltagem-dependentes dos tipos N e P/Q, o que reduz a entrada de cálcio nas células e previne a sobrecarga cálcica. Esse efeito é relevante para os oligodendrócitos, que desempenham um papel essencial na mielinização e são altamente vulneráveis ao estresse oxidativo.

## **Efeitos Anti-Inflamatórios mediados por CB2**

Os receptores canabinoides do tipo 2 (CB2) têm sido identificados como possíveis alvos terapêuticos relevantes para o controle da neuroinflamação na esclerose múltipla. A ativação desses receptores em células microgliais pode induzir uma mudança do fenótipo pró-inflamatório M1 para o fenótipo anti-inflamatório M2. Esse perfil anti-inflamatório é caracterizado pela produção de citocinas reguladoras e fatores neurotróficos que favorecem a resolução do processo inflamatório e a proteção neuronal.

A ação dos agonistas de CB2 resulta em uma provável diminuição na produção de mediadores inflamatórios como óxido nítrico, prostaglandinas e leucotrienos, substâncias envolvidas na perpetuação do dano tecidual. Paralelamente, observa-se um aumento na síntese de fatores como BDNF e NGF, que promovem a sobrevivência neuronal, a regeneração axonal e a remielinização, podendo contribuir para a recuperação funcional.

## **Modulação da Barreira Hematocefálica**

O sistema endocanabinoide também participa da regulação da integridade da barreira hematoencefálica, cuja disfunção é um evento precoce e crítico na patogênese da esclerose múltipla. A ativação dos receptores CB2 nas células endoteliais cerebrais possivelmente reduz a expressão de moléculas de adesão, como ICAM-1 e VCAM-1, além de diminuir a permeabilidade vascular. Esses efeitos limitam a migração de células inflamatórias para o parênquima encefálico, atenuando o processo inflamatório.

Em modelos experimentais, o uso de agonistas de CB2 demonstrou preservar a integridade da barreira hematoencefálica e reduzir a formação de lesões desmielinizantes. Esse efeito está relacionado à modulação da atividade de metaloproteinases de matriz, enzimas envolvidas na degradação da matriz extracelular e na disfunção da barreira endotelial.

## **Mecanismos de Controle da Espasticidade**

A espasticidade na esclerose múltipla decorre da disfunção de circuitos inibitórios espinhais e supraespinhais, com perda do controle descendente sobre os reflexos medulares.



Essa alteração está relacionada à desmielinização de vias motoras centrais, como o trato corticoespinal, resultando em hiperexcitabilidade dos motoneurônios. Dessa maneira, os canabinoides podem atuar na modulação dessa espasticidade por meio da ativação de receptores CB1, favorecendo a regulação da neurotransmissão GABAérgica e glicinérgica. Além disso, sua ação em terminais pré-sinápticos de neurônios excitatórios pode reduzir a liberação de glutamato, contribuindo para o controle da hiperexcitabilidade.

## Modulação da Dor Neuropática

A dor neuropática na esclerose múltipla envolve mecanismos periféricos e centrais de sensibilização. O sistema endocanabinoide parece participar da modulação da nocicepção por meio de ações em múltiplas regiões do neuroeixo, da medula espinal a estruturas encefálicas superiores.

A ativação de receptores CB1 em regiões como a substância cinzenta periaquedutal, o núcleo magno da rafe e a medula rostral ventromedial pode ativar sistemas descendentes inibitórios da dor, promovendo analgesia por meio da liberação de serotonina e noradrenalina na medula espinal. Em nível espinal, os canabinoides também poderiam inibir a liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato e substância P, e ao mesmo tempo favorecer a ação de neurotransmissores inibitórios, como GABA e glicina. A ativação de receptores CB2 em microglia espinal pode contribuir para a redução da produção de mediadores pró-nociceptivos, embora tais efeitos ainda estejam sendo investigados em maior profundidade.

## Impacto na fadiga

A fadiga na esclerose múltipla apresenta origem multifatorial, envolvendo disfunções neuroendócrinas, alterações em redes neurais e componentes inflamatórios. Os mecanismos pelos quais os canabinoides poderiam atuar nesse sintoma ainda não estão completamente definidos.

Evidências sugerem que a modulação do sistema endocanabinoide pode interferir em processos relacionados ao ciclo sono-vigília, à regulação do humor e à função cognitiva. A ativação de receptores CB1 em áreas do sistema límbico e do hipotálamo poderia influenciar a liberação de dopamina, serotonina e noradrenalina, neurotransmissores envolvidos na motivação e no controle da energia. Alguns estudos clínicos indicam melhora subjetiva da fadiga em pacientes tratados com canabinoides, frequentemente associada à melhora do sono e do bem-estar geral.

### a) THC

O delta-9-tetraidrocanabinol (THC) é o principal composto psicoativo da *Cannabis sativa* e o fitocanabinoide mais estudado no contexto da esclerose múltipla.

## Mecanismo de ação

O THC exerce sua principal ação farmacológica por meio da ativação dos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1), amplamente distribuídos no sistema nervoso central, incluindo regiões envolvidas no controle motor, na nocicepção, no ciclo sono-vigília e na modulação emocional. Na esclerose múltipla, esses receptores estão presentes em áreas como o córtex motor, tronco encefálico e medula espinhal, além de interneurônios inibitórios e vias descendentes de modulação da dor.

A ativação dos receptores CB1 leva à inibição da adenilil ciclase, com redução dos níveis de AMPc e modulação de canais iônicos dependentes de voltagem. Esses eventos resultam em menor liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, e potencial facilitação da neurotransmissão inibitória. Esse equilíbrio pode contribuir para a redução da excitabilidade neuronal e melhora de sintomas como espasticidade, dor e distúrbios do sono.

O THC também atua sobre receptores CB2, particularmente expressos em células microgliais, podendo modular respostas inflamatórias e contribuir para a redução de citocinas pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da esclerose múltipla. Embora esses mecanismos sejam promissores, sua relevância clínica ainda requer confirmação por meio de estudos mais robustos.

Além dos efeitos neurofisiológicos, o THC pode modular neurotransmissores como dopamina, serotonina e noradrenalina em regiões como o sistema límbico e o hipotálamo. Essa ação pode estar associada à melhora de sintomas não motores, como fadiga, alterações do sono e distúrbios do humor, frequentemente relatados por pacientes com esclerose múltipla.

Estudos clínicos sugerem que o THC, isoladamente ou em formulações combinadas com CBD, apresenta eficácia na redução da espasticidade e da dor neuropática central. Parte desses efeitos pode ser sustentada ao longo do tempo, embora haja considerável variabilidade individual na resposta terapêutica. A tolerância farmacológica aos efeitos benéficos pode ocorrer, exigindo ajuste posológico e monitoramento contínuo.

## Possíveis benefícios observados

- Redução da espasticidade muscular
- Alívio da dor neuropática central
- Melhora da qualidade do sono
- Potencial redução da fadiga
- Redução da ansiedade e melhora do humor
- Diminuição do uso concomitante de medicamentos sintomáticos (polifarmácia)
- Potencial efeito anti-inflamatório e neuroprotetor

## b) CBD

O canabidiol (CBD) é o segundo fitocanabinoide mais abundante da *Cannabis sativa* e possui um perfil farmacológico distinto do THC, principalmente pela ausência de efeitos psicoativos relevantes e pela ação sobre múltiplos alvos moleculares. Na esclerose múltipla, o CBD tem sido estudado como uma molécula com potencial terapêutico devido às suas propriedades anti-inflamatórias, ansiolíticas e neuroprotetoras.

### Mecanismo de ação

Diferentemente do THC, o CBD apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2. Atua como modulador alostérico negativo de CB1 e agonista inverso fraco de CB2, o que permite ao CBD interferir na sinalização endocanabinoide de forma indireta. Essa característica também contribui para a capacidade do CBD de atenuar os efeitos psicoativos do THC quando usados em associação.

Além disso, o CBD interage com uma variedade de outros alvos farmacológicos, incluindo os receptores vaniloides TRPV1, receptores de serotonina 5-HT1A, receptores de glicina, canais de cálcio voltagem-dependentes e enzimas envolvidas no metabolismo de endocanabinoides. Essa ampla gama de interações confere ao CBD um espectro diversificado de efeitos terapêuticos.

O CBD demonstra potencial anti-inflamatório significativo. A ativação de receptores TRPV1 contribui para a liberação de mediadores anti-inflamatórios e para a regulação da resposta imune glial. Estudos experimentais indicam que o CBD é capaz de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, ao mesmo tempo em que favorece a síntese de citocinas com perfil anti-inflamatório, como IL-10 e TGF- $\beta$ . Esses efeitos parecem estar associados à inibição de vias pró-inflamatórias intracelulares, como a NF- $\kappa$ B, e à ativação de fatores de transcrição com função reguladora. Em modelos de encefalomielite autoimune, o CBD demonstrou redução da inflamação no sistema nervoso central, preservação da mielina e melhora funcional, com redução na infiltração de células T e macrófagos no tecido encefálico. Embora esses achados sejam promissores, a tradução clínica desses efeitos ainda requer mais estudos controlados.

O CBD apresenta propriedades ansiolíticas bem estabelecidas, principalmente pela ativação de receptores 5-HT1A em regiões límbicas do cérebro. Esse efeito é particularmente relevante na esclerose múltipla, onde a ansiedade e a depressão são comorbidades frequentes e afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, o CBD parece exercer efeitos neuroprotetores por meio de múltiplos mecanismos, como a redução do estresse oxidativo, modulação da homeostase do cálcio intracelular e inibição de processos excitotóxicos. A ação antioxidante do CBD envolve a regulação de sistemas enzimáticos endógenos e a neutralização direta de radicais livres, podendo contribuir para a proteção celular em ambientes inflamatórios e degenerativos.

## Efeito Entourage

A associação de CBD com THC resulta em interações farmacológicas relevantes, tanto em termos de eficácia quanto de segurança. O CBD, ao atuar como modulador alostérico negativo do receptor CB1, pode reduzir os efeitos psicoativos do THC, como euforia, ansiedade ou alterações cognitivas, sem comprometer de forma significativa os efeitos terapêuticos desejados, como analgesia ou redução da espasticidade.

Essa interação torna as formulações combinadas de THC:CBD potencialmente mais seguras e toleráveis, especialmente em pacientes sensíveis aos efeitos adversos do THC isolado. Além disso, o CBD pode atenuar o risco de desenvolvimento de tolerância e modular o perfil farmacocinético do THC, favorecendo um uso mais estável e prolongado da terapia canabinoide.

## Possíveis benefícios observados

- Redução da neuroinflamação
- Atenuação da ansiedade e sintomas depressivos
- Potencial efeito neuroprotetor
- Melhora da qualidade do sono
- Ação antioxidante e imunorreguladora
- Redução dos efeitos psicoativos do THC em formulações combinadas
- Melhora da tolerância ao tratamento com canabinoides

## c) CBG

Embora presente em menor concentração na Cannabis sativa, o canabigerol (CBG) tem ganhado destaque como um composto com potencial terapêutico próprio, independentemente de sua função como precursor biossintético do THC e do CBD. Seu perfil farmacológico multialvo e sua baixa toxicidade observada em estudos pré-clínicos tornam o CBG um candidato interessante para investigação em condições neurológicas inflamatórias, como a esclerose múltipla.

## Mecanismo de ação

O CBG atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, com afinidade moderada por ambos, podendo influenciar tanto a neurotransmissão quanto a resposta imune. Além disso, interage com outros alvos moleculares relevantes, como receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, canais TRP (transient receptor potential) e receptores serotoninérgicos 5-HT1A. Essa atividade multialvo sugere um potencial para modular diferentes vias envolvidas na fisiopatologia da esclerose múltipla.

Estudos experimentais indicam que o CBG apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, com capacidade de reduzir a liberação de mediadores pró-inflamatórios e atenuar o estresse oxidativo neuronal. Em modelos de neurodegeneração, o CBG demonstrou prevenir a morte neuronal e preservar a função sináptica, possivelmente por meio da ativação de vias intracelulares com perfil neuroprotetor.

Embora ainda em fase inicial de investigação, esses achados apontam para o potencial do CBG como um agente adjuvante com efeitos moduladores sobre a inflamação, a excitabilidade neuronal e os processos degenerativos presentes na esclerose múltipla.

### **Possíveis benefícios observados**

- Redução da neuroinflamação
- Ação antioxidante e proteção contra estresse oxidativo
- Potencial efeito neuroprotetor
- Modulação da função sináptica e preservação neuronal
- Efeitos ansiolíticos e reguladores do humor
- Potencial adjuvante na regulação da dor e da espasticidade

### **d) CBN**

O canabinol (CBN) é um fitocanabinoide formado a partir da degradação oxidativa do THC. Apesar de ser menos potente em termos de atividade psicotrópica, o CBN apresenta propriedades farmacológicas próprias que o distinguem dos demais canabinoides, com destaque para seus efeitos sedativos e analgésicos. Na esclerose múltipla, seu uso tem sido explorado especialmente no manejo de sintomas secundários, como distúrbios do sono e dor neuropática

### **Mecanismo de ação**

O CBN possui afinidade moderada pelos receptores canabinoides CB1 e CB2, exercendo ação parcial sobre ambos. Embora compartilhe algumas vias de sinalização com o THC, o CBN tende a produzir efeitos menos intensos no sistema nervoso central, o que pode representar uma vantagem em termos de tolerabilidade clínica.

Sua ação também envolve a modulação de neurotransmissores relacionados à dor e ao sono, incluindo possíveis interações com receptores serotoninérgicos e canais TRP. Essas características sugerem que o CBN pode atuar na regulação do ciclo sono-vigília e na modulação da dor, especialmente em contextos de hipersensibilidade central, como ocorre na dor neuropática associada à esclerose múltipla.

Estudos preliminares indicam que o CBN pode contribuir para a melhora da qualidade do sono, com efeitos sedativos que não parecem estar acompanhados de impacto cognitivo relevante. Além disso, seu perfil analgésico, embora menos estudado, tem mostrado potencial na redução da dor neuropática com baixa indução de efeitos psicoativos.

### **Possíveis benefícios observados**

- Melhora da qualidade do sono e redução da insônia
- Potencial sedativo leve a moderado
- Ação analgésica com possível foco em dor neuropática
- Baixo risco de efeitos psicoativos significativos
- Potencial adjuvante em formulações combinadas com outros canabinoides

## **e) Farmacologia geral dos compostos**

O canabinol (CBN) é um fitocanabinoide formado a partir da degradação oxidativa do THC. Apesar de ser menos potente em termos de atividade psicotrópica, o CBN apresenta propriedades farmacológicas próprias que o distinguem dos demais canabinoides, com destaque para seus efeitos sedativos e analgésicos. Na esclerose múltipla, seu uso tem sido explorado especialmente no manejo de sintomas secundários, como distúrbios do sono e dor neuropática

### **Vias de administração**

#### **Óleo (Sublingual):**

A administração sublingual de óleos de canabinoides permite que os compostos sejam absorvidos diretamente na corrente sanguínea através da mucosa oral, evitando o metabolismo de primeira passagem hepática. Essa via oferece uma biodisponibilidade superior comparada à via oral e um início de ação mais rápido.

#### **Cápsula oral:**

A administração oral dos compostos é consideravelmente afetada pelo metabolismo hepático de primeira passagem, o que impacta sua biodisponibilidade. Devido à natureza altamente lipofílica do CBD, a absorção gastrointestinal é variável. A biodisponibilidade é aumentada quando a substância é administrada em formulações lipídicas e, especialmente, quando administrada após a alimentação. Isso ocorre porque o CBD se dissolve mais facilmente na fração gordurosa da dieta, aumentando sua solubilidade e favorecendo a absorção. Essa via de administração apresenta início de ação mais lento quando comparada a outras formas de administração, porém a duração dos efeitos tende a ser mais prolongada.



### **Via tópica e transdérmica:**

A aplicação tópica permite ação localizada dos canabinoides sobre músculos, articulações ou pele, sem absorção significativa para a corrente sanguínea. Já os sistemas transdérmicos, como adesivos ou géis com tecnologia de liberação controlada, visam atravessar a barreira cutânea e atingir a circulação sistêmica de forma contínua. Essa via evita o metabolismo hepático de primeira passagem, oferece liberação prolongada e pode ser útil em casos que demandam níveis plasmáticos constantes.

### **Inalação:**

A inalação por vaporização permite a absorção rápida dos canabinoides pelos alvéolos pulmonares, com início de ação em poucos minutos. Essa via proporciona alta biodisponibilidade e é útil em situações que exigem alívio imediato dos sintomas. No entanto, a duração do efeito é mais curta e a precisão da dosagem pode ser variável. Além disso, a inalação não é recomendada para pacientes com doenças respiratórias.

### **Comestíveis:**

Balas e Edibles contendo canabinoides seguem o mesmo perfil farmacocinético da administração oral. Apresentam início de ação lento, geralmente entre 1 e 2 horas, com efeitos prolongados. A absorção é influenciada pelo metabolismo hepático de primeira passagem e pela presença de lipídios na dieta, o que pode gerar variação na biodisponibilidade entre indivíduos.

### **Spray bucal:**

A via de administração por spray bucal permite a absorção dos canabinoides pela mucosa oral, oferecendo início de ação mais rápido do que a via oral e evitando parcialmente o metabolismo de primeira passagem hepática. Essa forma facilita o ajuste da dose, é prática para uso contínuo e indicada especialmente para pacientes com dificuldade de deglutição. O spray pode ser útil no manejo de sintomas como dor, ansiedade ou distúrbios do sono, com boa tolerabilidade e controle individualizado.

### **Via Retal:**

A via retal pode ser uma alternativa útil para pacientes com limitações na via oral ou em situações específicas, como náuseas intensas. Os supositórios podem evitar parcialmente o metabolismo hepático de primeira passagem, aumentando a biodisponibilidade em comparação com a via oral. A absorção é variável e depende do local de inserção e da formulação utilizada, mas a ação pode ser mais estável em casos selecionados.

| Via de Administração   | Início de Ação             | Biodisponibilidade                           | Características Clínicas                                                                      |
|------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Óleo (Sublingual)      | Rápido<br>(15–45 min)      | Moderada a alta (evita 1ª passagem hepática) | Absorção direta pela mucosa oral. Início rápido e maior controle de dose.                     |
| Cápsula Oral           | Lento<br>(1–2 h)           | Baixa a moderada (afetada por alimentação)   | Efeito prolongado. Absorção variável; melhora com formulações lipídicas e refeição gordurosa. |
| Via Tópica             | Local<br>(30–60 min)       | Mínima (efeito localizado)                   | Atua diretamente na região aplicada. Útil em condições musculoesqueléticas ou dermatológicas. |
| Via Transdérmica       | Lento, sustentado          | Moderada (sistêmica, sem 1ª passagem)        | Liberação contínua. Útil para manutenção de níveis plasmáticos constantes.                    |
| Inalação (Vaporização) | Muito rápido<br>(2–10 min) | Alta (absorção pulmonar)                     | Alívio imediato. Duração curta. Precaução em pacientes com doença respiratória.               |
| Comestíveis            | Lento<br>(1–2 h)           | Baixa a moderada (variação individual)       | Absorção semelhante à via oral. Efeitos prolongados. Difícil ajuste de dose.                  |
| Spray Bucal            | Rápido<br>(15–45 min)      | Moderada a alta (evita 1ª passagem hepática) | Absorção pela mucosa oral. Fácil aplicação, início rápido e boa titulação da dose.            |
| Supositório            | Variável<br>(20–60 min)    | Moderada (parcialmente evita 1ª passagem)    | Alternativa útil em náuseas, disfagia ou limitações gastrointestinais.                        |

## Distribuição

Após a absorção e o ingresso na circulação sistêmica, os canabinoides têm ampla distribuição pelo organismo. Sua natureza altamente lipofílica permite sua alta afinidade pelos tecidos lipídicos. Essa propriedade facilita a travessia da barreira hematoencefálica para alcançar o sistema nervoso central, onde exercem seus efeitos primários.

Associado a isso, a elevada afinidade dos canabinoides por tecidos adiposos resulta em acúmulo considerável nesses compartimentos. Essa característica pode levar a uma liberação sustentada e prolongada dos compostos de volta à corrente sanguínea. Consequentemente, indivíduos com maior percentual de gordura corporal podem apresentar uma duração prolongada dos efeitos dos canabinoides, devido ao maior volume de armazenamento e liberação gradual.

## Metabolismo

O metabolismo dos canabinoides ocorre predominantemente no fígado, principalmente através do sistema enzimático do Citocromo P450 (CYP450). A capacidade dos canabinoides de influenciar a atividade das enzimas CYP e UGTs deve ser cuidadosamente considerada. Essa característica levanta a possibilidade de interações medicamentosas com outros fármacos que o paciente possa estar utilizando. Embora o fígado seja a principal via de biotransformação, uma parcela menor do metabolismo pode ocorrer em outros tecidos, como rins, trato gastrointestinal e pulmões.

## Meia-vida e eliminação

A meia-vida de eliminação varia entre os diferentes canabinoides e é influenciada por fatores como a dose, a frequência de uso (agudo ou crônico), a via de administração e as características individuais do paciente (como percentual de gordura corporal e função hepática). Estudos indicam que nessa via os efeitos podem ter duração aproximada entre 8 e 12 horas, com início de ação mais lento, porém com resposta terapêutica prolongada.

A eliminação dos canabinoides e de seus metabólitos é um processo prolongado devido à sua alta lipofilicidade e ao acúmulo em tecidos adiposos. Para a maioria dos canabinoides, a excreção ocorre principalmente via fezes (biliar) e urina (renal). A excreção biliar é uma via majoritária. A circulação entero-hepática, onde os metabólitos são excretados na bile para o intestino, reabsorvidos e retornam ao fígado, contribui para a prolongação da eliminação sistêmica. A eliminação do CBD e seus metabólitos também apresenta excreção principalmente renal.

É importante que devido à lenta liberação dos tecidos adiposos, metabólitos de canabinoides podem ser detectados na urina e nas fezes por semanas após a última dose, mesmo que as concentrações circulantes não sejam mais suficientes para produzir efeitos farmacológicos ou psicoativos.

## Interações medicamentosas

Os canabinoides são metabolizados por enzimas do citocromo P450 (CYP450) e UGTs, podendo interferir na ação de diversos medicamentos ao inibir ou induzir essas vias. Interações mais relevantes ocorrem com antidepressivos (como fluoxetina, sertralina e venlafaxina), antiepilépticos (como clobazam, gabapentina e ácido valpróico) e depressores do sistema nervoso central, como benzodiazepínicos, opioides e álcool. Há também interações com anticoagulantes, especialmente a varfarina, que pode ter seu efeito potencializado, exigindo monitoramento rigoroso. Medicamentos cardiovasculares, como anti-hipertensivos, também podem ser afetados pelos efeitos do THC e por mecanismos enzimáticos.

## Efeitos adversos

Os canabinoides apresentam perfis de efeitos adversos distintos, que variam conforme o composto utilizado, a dose administrada e as características individuais do paciente. O tetrahydrocannabinol (THC), principal componente psicoativo da planta, está associado a efeitos colaterais como alterações cognitivas, ansiedade, boca seca, hiperemia conjuntival, taquicardia e, em doses mais elevadas, episódios de paranoia, disforia ou comprometimento da memória de curto prazo. Seu potencial psicoativo exige precaução, especialmente em populações vulneráveis, como idosos ou indivíduos com histórico de transtornos psiquiátricos.

O canabidiol (CBD), por outro lado, possui um perfil de segurança mais favorável. Embora geralmente bem tolerado, pode causar efeitos leves e transitórios, como fadiga, sonolência, diarreia ou alterações no apetite, especialmente em doses elevadas ou em combinação com outros fármacos. Não possui atividade psicoativa e apresenta baixo risco de toxicidade, mesmo com uso prolongado.

Compostos menos estudados, como o canabinol (CBN) e o canabigerol (CBG), também demonstram boa tolerabilidade em estudos preliminares. O CBN pode promover sedação significativa, o que pode ser benéfico em contextos específicos, mas também pode gerar sonolência diurna indesejada. O CBG, embora promissor em modelos pré-clínicos, ainda carece de dados robustos em humanos, mas até o momento não tem sido associado a efeitos adversos importantes.

## Monitoramento terapêutico

Com o crescimento do uso terapêutico de canabinoides, torna-se essencial o monitoramento clínico e laboratorial para garantir segurança e eficácia. Embora ainda não existam protocolos padronizados, exames laboratoriais podem auxiliar na titulação da dose, na escolha da formulação e na detecção precoce de efeitos adversos ou interações medicamentosas. Avaliações hepáticas e renais são recomendadas devido à metabolização hepática e eliminação renal e biliar dos compostos, especialmente em pacientes com comorbidades ou uso concomitante de múltiplos fármacos. O hemograma pode ser útil para acompanhar o estado geral de saúde, e a dosagem plasmática de medicamentos como anticoagulantes, anticonvulsivantes ou antidepressivos pode ser necessária para evitar alterações terapêuticas indesejadas. No acompanhamento clínico, é fundamental avaliar sintomas psiquiátricos, cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinais, além de efeitos como boca seca e hiperemia conjuntival. A avaliação prévia do perfil do paciente e o seguimento contínuo são medidas essenciais para uma abordagem individualizada e segura.

### 3

## Canabinoides de interesse na Esclerose Múltipla

A introdução de canabinoides na abordagem terapêutica da esclerose múltipla deve ser fundamentada em critérios clínicos bem definidos, respeitando princípios de segurança, eficácia individual e monitoramento contínuo. A escolha da formulação e a condução do tratamento devem ser guiadas pelo perfil sintomatológico do paciente, com foco em metas terapêuticas claras e acompanhamento estruturado. O sucesso terapêutico requer protocolos estruturados de acompanhamento que permitam otimização posológica baseada na resposta individual e monitoramento de efeitos adversos.

### a) Avaliação inicial

**Objetivo:** garantir segurança no início da intervenção e selecionar adequadamente o perfil do paciente candidato à terapia com canabinoides.

- Anamnese clínica detalhada (com foco em histórico neurológico, psiquiátrico, cardiovascular e imunológico)
- Avaliação dos medicamentos em uso e risco de interações farmacológicas relevantes
- Aplicação de escalas clínicas padronizadas conforme os sintomas predominantes:

- Espasticidade: Escala de Ashworth Modificada, Escala de Espasmos Penn
- Dor neuropática: Escala Visual Analógica (EVA), Questionário de Dor Neuropática
- Fadiga: Escala de Impacto da Fadiga
- Qualidade de vida: MSQOL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life)
- Grau de incapacidade: EDSS (Expanded Disability Status Scale)

## b) Definição dos objetivos terapêuticos

Redução da espasticidade refratária a outras terapias:

- Alívio da dor neuropática central
- Melhora do sono e redução da fadiga associada
- Controle de sintomas psiquiátricos leves a moderados (ansiedade, humor deprimido)
- Melhora funcional e da qualidade de vida
- Redução da carga medicamentosa sintomática (polifarmácia)
- Contribuição potencial para efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios (ainda em avaliação)

## c) Monitoramento clínico

- Realização de avaliações frequentes nas primeiras semanas após o início da terapia
- Reavaliações mensais nos primeiros três meses, com foco em eficácia sintomática e segurança
- Reaplicação periódica das escalas utilizadas na linha de base para avaliação objetiva da resposta
- Monitoramento ativo dos seguintes aspectos:
  - Efeitos adversos (sedação, alterações cognitivas, tontura, xerostomia)
  - Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos, anticoagulantes e imunomoduladores
  - Alterações de funcionalidade ou estado mental que exijam reavaliação do plano terapêutico
  - Parâmetros laboratoriais, se clinicamente indicados (ex.: função hepática)

## d) Critérios para descontinuação

A descontinuação do tratamento com canabinoides deve ser considerada quando houver prejuízo na relação risco-benefício ou ausência de resposta clínica adequada.

Indicações clínicas para descontinuação:

- Falta de resposta terapêutica significativa após período adequado de uso
- Efeitos adversos persistentes e intoleráveis, mesmo após ajustes
- Desenvolvimento de alterações psiquiátricas ou cognitivas clinicamente relevantes
- Interações medicamentosas que comprometam a segurança
- Uso problemático, perda de controle ou sinais de dependência

A suspensão deve ser conduzida de forma gradual, especialmente em pacientes em uso contínuo ou prolongado, para evitar desconfortos associados à retirada abrupta.

## 4

## Evidências científicas sobre o uso de canabinoides

A mais recente e abrangente, conduzida por Azadvari et al. em 2024, reuniu 31 estudos, incluindo seis ensaios clínicos randomizados, com foco na eficácia dos canabinoides para espasticidade. Os resultados apontaram uma melhora significativa, especialmente com o uso de nabiximols, em medidas tanto subjetivas quanto objetivas.

A redução nos escores de espasticidade foi considerada clinicamente relevante, embora os autores tenham destacado a heterogeneidade elevada entre os estudos, o que reflete a diversidade nas populações avaliadas, nas formulações utilizadas e nas metodologias aplicadas. Esse achado reforça a importância da seleção criteriosa de pacientes e da individualização terapêutica.

Complementando essa análise, a metanálise de Torres-Moreno et al., publicada em 2018, avaliou 17 ensaios clínicos randomizados e incluiu mais de três mil pacientes com esclerose múltipla. O trabalho demonstrou eficácia significativa dos canabinoides não apenas para espasticidade, mas também para dor neuropática, com menor impacto sobre sintomas como disfunção vesical.

Os autores também analisaram o perfil de segurança, observando maior frequência de efeitos adversos, como tontura, sedação e boca seca. Apesar de geralmente autolimitados, esses efeitos exigem atenção clínica, sobretudo nas fases iniciais do tratamento e em pacientes mais vulneráveis.



A revisão Cochrane mais recente sobre o tema reforça parte dessas conclusões, reconhecendo que os canabinoides podem oferecer benefício para espasticidade e dor em pacientes com esclerose múltipla. No entanto, a qualidade da evidência foi classificada como moderada, principalmente devido a limitações metodológicas nos estudos incluídos, como tamanho amostral reduzido, variação entre os desfechos analisados e risco de viés em algumas publicações. A revisão também chama atenção para a falta de consenso entre diretrizes internacionais, refletindo a necessidade de critérios clínicos bem definidos para indicação, além de monitoramento estruturado durante o uso.

## Diretrizes clínicas e posicionamentos regulatórios

Diversas instituições internacionais vêm se posicionando sobre o uso de canabinoides no tratamento de sintomas associados à esclerose múltipla, com base em revisões sistemáticas da literatura e critérios de avaliação clínica. A Academia Americana de Neurologia (AAN) publicou diretrizes baseadas em evidência que reconhecem o potencial terapêutico de algumas formulações específicas. Segundo essas diretrizes, o extrato oral de cannabis e o THC isolado por via oral são considerados eficazes ou provavelmente eficazes na redução da espasticidade subjetiva e da dor central. O spray oromucosal à base de THC e CBD também foi classificado como provavelmente eficaz para espasticidade, embora a AAN tenha considerado a evidência insuficiente para outros sintomas como tremor, bexiga neurogênica e distúrbios motores adicionais.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, adota uma abordagem mais restritiva. Suas diretrizes recomendam que a cannabis medicinal seja considerada apenas para o manejo da espasticidade quando os tratamentos convencionais falharem. Além disso, a prescrição deve ser realizada exclusivamente por profissionais especializados, com critérios claros de indicação e monitoramento contínuo da resposta clínica.

No âmbito regulatório europeu, a European Medicines Agency (EMA) aprovou o uso de nabiximols para o tratamento da espasticidade moderada a grave em pacientes com esclerose múltipla que não obtiveram benefício adequado com outras terapias antiespásticas. Essa aprovação foi baseada em evidência clínica robusta e estabeleceu um marco regulatório importante, tanto em termos de reconhecimento terapêutico quanto de exigências para qualidade farmacêutica, comprovação de eficácia e perfil de segurança.

Em conjunto, esses posicionamentos refletem uma crescente aceitação dos canabinoides como opções terapêuticas em contextos específicos da esclerose múltipla, mas reforçam a necessidade de critérios clínicos bem definidos, uso racional e acompanhamento sistemático durante o tratamento.



Nos últimos anos, o Brasil avançou significativamente na regulamentação do uso terapêutico dos canabinoides. Atualmente, o país possui dois marcos regulatórios principais que orientam o acesso, a prescrição e a comercialização de produtos à base de canabinoides: RDC nº 660/2022 e RDC nº 327/2019, ambas publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

## RDC nº 660/2022

Data: 30 de março de 2022

Substituiu: RDC 335/2020

Objetivo: Tornar permanente e mais ágil o processo de importação excepcional de produtos derivados de cannabis por pessoa física, com prescrição médica.

Principais pontos: Dispensa de renovação da autorização a cada nova compra (apenas cadastro inicial). Cadastro realizado diretamente no sistema da ANVISA. Prescrição pode incluir produtos com CBD, THC, CBN, CBG etc., desde que seja para uso pessoal e justificado clinicamente.

## RDC nº 327/2019

Publicada em: 9 de dezembro de 2019

Objetivo: Regular a fabricação, importação e comercialização de produtos de cannabis em farmácias, com retenção de receita. Diferente da RDC 660 (que trata de uso pessoal via importação), esta regula produtos com registro na ANVISA, que podem ser comercializados em farmácias com controle especial

### Requisitos da RDC 327:

O produto deve passar por:

- Controle de qualidade.
- Estabilidade.
- Dados de segurança e eficácia.
- Boas práticas de fabricação (GMP).
- A dispensação é feita somente com receita médica tipo B ou A (dependendo do teor de THC).
- Não é considerado medicamento, mas sim “produto de cannabis”.

Além da ANVISA, o MAPA (Ministério da Agricultura) está desenvolvendo regulamentações para cânhamo industrial (com baixo teor de THC), voltadas à produção têxtil, cosmética e alimentícia. No entanto, ainda não há regulação definitiva para o cultivo nacional de Cannabis sativa medicinal, o que restringe a produção ao exterior.

## RDC nº 344/1998

Publicada em: 9 de dezembro de 2019

Objetivo: Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Estabelece o regulamento técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial no Brasil. O THC (tetra-hidrocanabinol), principal composto psicoativo da Cannabis sativa, está classificado na Lista F2 – Substâncias Psicotrópicas, o que significa que seu uso, prescrição, fabricação, importação e distribuição estão sujeitos a controle rigoroso por parte da Anvisa, exigindo receituário especial e autorização específica.

## Conclusão

O Brasil não permite cultivo individual ou empresarial de cannabis para fins medicinais, mas permite importação e comercialização sob condições estritas. A regulação atual é composta principalmente pelas RDC 660/2022 (importação) e RDC 327/2019 (comercialização dos medicamentos em farmácias e drogarias). A ANVISA atua garantindo acesso com controle sanitário, enquanto o MAPA começa a discutir a cadeia produtiva industrial.



A **GREENS** valoriza cada etapa do processo, desde o cultivo próprio na Suíça — país reconhecido por sua excelência em saúde, inovação e controle de qualidade — até a formulação final. Nossos produtos seguem rigor técnico e passam por padrões internacionais que garantem segurança, pureza e eficácia.

Contamos com certificações reconhecidas globalmente, que atestam a excelência na produção, o cuidado com o meio ambiente e o compromisso com práticas sustentáveis. Mais do que cumprir normas: entregamos qualidade real, validada por especialistas e instituições de referência.



## Certificação GAAC (Good Agricultural and Collection Practices)

A certificação GAAC (Good Agricultural and Collection Practices) estabelece diretrizes rigorosas para o cultivo, manejo e coleta de plantas com finalidade medicinal ou fitoterápica. Seu principal objetivo é assegurar a qualidade, a segurança e a rastreabilidade dos insumos vegetais, por meio de práticas agrícolas sustentáveis, controle de contaminações, manejo responsável e documentação completa.



## FDA (Food and Drug Administration)

O certificado do FDA é um reconhecimento de qualidade, segurança e conformidade legal. Ele permite que produtos sejam comercializados nos Estados Unidos e serve como referência mundial para validação regulatória, sendo um diferencial estratégico para empresas que atuam nos setores de saúde, alimentos e cosméticos.



## Certificação GMP-EU (Good Manufacturing Practices – União Europeia)

A certificação GMP-EU (Good Manufacturing Practices da União Europeia) — é referência global em boas práticas de fabricação para medicamentos, essa certificação representa uma das normas mais exigentes e respeitadas no mundo no que diz respeito à qualidade, segurança e consistência na fabricação de medicamentos. Estar em conformidade com a GMP-EU - significa que o laboratório segue protocolos rigorosos em todas as etapas do processo: da recepção da matéria-prima à produção, embalagem, armazenamento e controle de qualidade final. Cada lote é rastreável, validado e documentado, o que assegura transparência, padronização e eficácia clínica.



## Bio Suisse Organic

O certificado Bio Suisse Organic é um dos selos de qualidade orgânica mais prestigiados do mundo. Emitido pela organização suíça Bio Suisse, essa certificação atesta a conformidade com padrões superiores de sustentabilidade ambiental, responsabilidade social e integridade econômica.



## Swiss Made

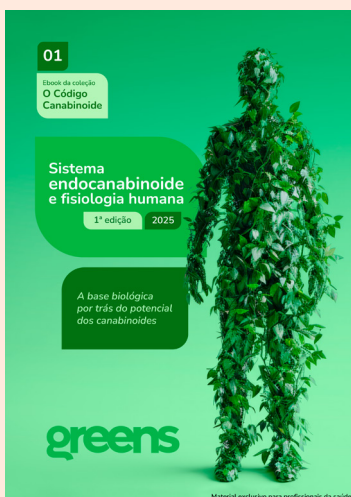
Reconhecido globalmente como sinônimo de excelência, o selo Swiss Made é regulamentado por legislações específicas do governo suíço e é amplamente utilizado por empresas que desejam destacar sua produção com alto nível técnico e reputação internacional.

Prescrever medicamentos produzidos segundo padrões internacionais de qualidade é oferecer ao paciente mais segurança terapêutica, eficácia clínica comprovada e respaldo legal. Trata-se de uma escolha ética, responsável e alinhada com as melhores práticas da medicina contemporânea.

Prescrever medicamentos produzidos segundo padrões internacionais de qualidade é oferecer ao paciente mais segurança terapêutica, eficácia clínica comprovada e respaldo legal. Trata-se de uma escolha ética, responsável e alinhada com as melhores práticas da medicina contemporânea.



## Conheça a nossa coleção **O Código Canabinoide**



### **Sistema endocanabinoide e fisiologia humana**

A base biológica por trás do potencial dos canabinoides



### **Dor Crônica**

Experiência real e ciência atual no uso médico dos canabinoides



### **O universo canabinoide**

Uma leitura integrada de seus principais compostos





## Ficha técnica

### Título da obra:

Sistema endocanabinoide e fisiologia humana

### Autores:



**Dr. Sidarta Zuanon Dias**

Diretor Médico Neurologista  
CRM 88877/SP

### Revisão Técnica:



**Rafael B. Barbosa**

Diretor Farmacêutico  
CRF/SP: 82.727



**Giovanna C. O. Ferreira**

Graduanda em Medicina  
Revisão técnica e textual

### Diagramação e design gráfico:



**Aline N. Watanabe**

Designer/Diagramadora

### Produção e publicação:

**GREENS Pharmaceutical Corp**

[www.greens-corp.com](http://www.greens-corp.com)

### Direitos autorais:

© 2025 GREENS. Pharmaceutical Corp. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução parcial do conteúdo, desde que citada a fonte e sem fins comerciais.

Para uso educacional, solicite autorização através do contato oficial.



## Referências bibliográficas

1. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-1821.
2. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40.
3. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3):a028936.
4. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019;92(10):e1029-e1040.
5. Miljković D, Spasojević I. Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(18):2286-2334.
6. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-558.
7. Alvarez JL, Cayrol R, Prat A. Disruption of central nervous system barriers in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):252-264.
8. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):183-193.
9. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
10. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(5):281-288.
11. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(Pt 3):606-616.
12. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1914-1929.
13. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):903-912.
14. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517.
15. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004;10(5):589-595.
16. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154(5):632-642.
17. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):83-99.
18. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112(Pt 1):133-146.
19. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):470-477.
20. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-1356.
21. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1175-1182.
22. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007;130(Pt 4):1089-1103.
23. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430-1438.





## Referências bibliográficas

24. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
25. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-1390.e2.
26. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler.* 2016;22(11):1386-1396.
27. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(1):320.
28. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep.* 2010;33(8):1061-1069.
29. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):720-732.
30. Benito C, Romero JP, Tolón RM, et al. Cannabinoid CB1 and CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers of plaque cell subtypes in human multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2007;27(9):2396-2402.
31. Palazuelos J, Aguado T, Egia A, et al. Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation. *FASEB J.* 2006;20(13):2405-2407.
32. Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature.* 2000;404(6773):84-87.
33. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev.* 2009;89(1):309-380.
34. Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia.* 2010;58(9):1017-1030.
35. Matute C, Domercq M, Sánchez-Gómez MV. Glutamate-mediated glial injury: mechanisms and clinical importance. *Glia.* 2006;53(2):212-224.
36. Arevalo-Martin A, Vela JM, Molina-Holgado E, Borrell J, Guaza C. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2003;23(7):2511-2516.
37. Correa F, Hernangómez M, Mestre L, et al. Anandamide enhances IL-10 production in activated microglia by targeting CB2 receptors: roles of ERK1/2, JNK, and NF kappaB. *Glia.* 2010;58(2):135-147.
38. Molina-Holgado E, Vela JM, Arévalo-Martín A, et al. Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling. *J Neurosci.* 2002;22(22):9742-9753.
39. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol.* 2003;2(5):291-298.
40. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2002;95(2):165-174.
41. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther.* 2002;95(2):127-135.
42. Manzanares J, Julian M, Carrascosa A. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol.* 2006;4(3):239-252.
43. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009;8(6):403-421.
44. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in



## Referências bibliográficas

- selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(17):1556-1563.
45. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:21-47.
46. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-1526.
47. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):199-215.
48. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:345-360.
49. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol*. 2008;20 Suppl 1:10-14.
50. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-1526.
51. Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J*. 2001;15(2):300-303.
52. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(11):1125-1132.
53. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré 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.
54. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*. 2005;435(7045):1108-1112.
55. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(6):812-819.
56. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(8):1558-1572.
57. Ramesh D, Haney M, Cooper ZD. Marijuana's dose-dependent effects in daily marijuana smokers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2013;21(4):287-293.
58. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol--recent advances. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1678-1690.
59. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015;172(20):4790-4805.
60. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. 2017;175:133-150.
61. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1479-1493.



## Referências bibliográficas

62. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, et al. Cannabidiol reduces A $\beta$ -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR $\gamma$  involvement. *PLoS One*. 2011;6(12):e28668.
63. Kozela E, Lev N, Kaushansky N, et al. Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1507-1519.
64. Lessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):825-836.
65. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)-Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8268-8273.
66. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):234-246.
67. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76(3):245-250.
68. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The Pharmacological Case for Cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;376(2):204-212.
69. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86(8):1646-1647.
70. Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA, Ross RA, Pertwee RG. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 2010;159(1):129-142.
71. Valdeolivas S, Navarrete C, Cantarero I, Bellido ML, Muñoz E, Sagredo O. Neuroprotective properties of cannabigerol in Huntington's disease: studies in R6/2 mice and 3-nitropropionate-lesioned mice. *Neurotherapeutics*. 2015;12(1):185-193.
72. Yoshida H, Usami N, Ohishi Y, Watanabe K, Yamamoto I, Yoshimura H. Synthesis and pharmacological effects in mice of halogenated cannabinol derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1999;47(10):1383-1386.
73. Manzanares J, Cabañero D, Puente N, et al. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. *Biochem Pharmacol*. 2018;157:108-121.
74. Corroon J, Felice JF, Greb J. The effects of cannabinol on sleep and mood in adults with minor sleep complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep*. 2023;46(9):zsad184.
75. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain*. 2001;124(Pt 5):962-973.
76. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-1123.
77. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-158.
78. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 2015



**Acesse o QR Code e tenha acesso aos nossos e-books  
com conteúdos exclusivos para prescritores.**

© 2025 GREENS. Pharmaceutical Corp. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução parcial do conteúdo, desde que citada a fonte e sem fins comerciais.

Para uso educacional, solicite autorização através do contato oficial.

**greens**

**medicos@greens-corp.com**

Material exclusivo para profissionais prescritores

# greens

 @greens.corp

 @greens.corp

 Greens Pharmaceutical Corp

 greens-corp.com

 [medicos@greens-corp.com](mailto:medicos@greens-corp.com)

 +55 (11) 91489-9668

 +55 (11) 99196-5814

[medicos@greens-corp.com](mailto:medicos@greens-corp.com)

Material exclusivo para profissionais prescritores