

USO DE CANABINOIDES COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

USE OF CANNABINOIDS AS ADJUVANT IN CHRONIC PAIN TREATMENT

LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO^{1*}, CAROLINA NOCETTI², ANA GABRIELA BAPTISTA³

1. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, coordenador de curso de pós-graduação *lato sensu* da Uningá - Centro Universitário Ingá, Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ e *Fellow of the American College of Cardiology* (FACC); 2. Médica e Cientista com certificação americana ECFMG, e experiência de 10 anos nos Estados Unidos; 3. Fisioterapeuta. Especialista *lato sensu* pelo Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP.

* Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. sintoniagrupo@uol.com.br

Recebido em 02/09//2019. Aceito para publicação em 16/09//2019

RESUMO

Registros históricos relatam o uso de cannabis para tratamentos de dor ao redor de 3000 a.C. Porém, apenas na década de 1960, os componentes ativos da cannabis (CBD, THC, entre outros 100) foram descritos por cientistas para que, finalmente, em 1980, fosse identificado o primeiro canabinoide endógeno, a anandamida (AEA), que reiterou a significância do receptor canabinoide e seus ligantes endógenos no controle de uma grande variedade de atividades biológicas. O nome sânscrito “anandamida” (“ananda” = felicidade) é dado a N-araquidonoil etanolamina, por seus efeitos canabinomiméticos. Posteriormente, outro composto canabinoide endógeno, conhecido como 2-araquidonoilglicerol (2-AG), foi identificado. Considerando que estes compostos são endógenos e canabinomiméticos, atuando nos receptores canabinoides, eles foram denominados como endocanabinoides (EC), que, juntamente com enzimas de síntese e degradação, compõem o Sistema Endocanabinoide (SEC). Na atualidade, entre as opções terapêuticas que visam a melhor qualidade de vida dos pacientes, o uso de canabinoides, como adjuvante no tratamento, tem ganhado grande destaque em estudos científicos, que evidenciam seu potencial terapêutico na dor aguda e crônica. **OBJETIVO:** O presente artigo tem o intuito de rever as atuais evidências para o uso compassivo de canabinoides no controle da dor aguda e crônica. **MÉTODOS:** Revisão bibliográfica referente a pesquisas envolvendo o uso de canabinoides no tratamento da dor aguda e crônica. Foram selecionados 50 artigos, entre os quais de revisão, estudos clínicos controlados randomizados duplo cego, coortes, estudos com ratos, capítulos de livros e documentos de entidades governamentais e internacionais (FDA, OMS), nas principais bases de dados disponíveis (PubMed, Google Scholar). **DESENVOLVIMENTO e DISCUSSÃO:** Foi verificada uma relação positiva entre o uso de canabinoides e o controle de sintomas observados nos pacientes em tratamento da dor crônica e de outros sintomas em diversos estudos controlados e coortes de laboratórios. A tolerância e os efeitos colaterais dos canabinoides se mostraram significativamente menores em relação aos opioides. Nenhum óbito por “overdose” de cannabis foi registrado até o momento. **CONCLUSÕES:** A presente revisão confirma o efeito benéfico e menos deletério dos canabinoides no tratamento adjuvante para controle de dor e inflamação, entre outros sintomas relacionados, nos pacientes em tratamento de diversas patologias que cursam com aguda e dor crônica. Medicamentos à base de plantas devem ser analisados por entidades médicas competentes e a

pesquisa precisa ser amplamente incentivada. O controle do quadro pela terapia adjuvante com canabinoides leva a uma melhora da qualidade de vida do paciente, cuidadores e de seus familiares. É necessária motivação governamental, privada e da sociedade para o desenvolvimento de pesquisas e inovações que beneficiem e foquem no paciente e melhorem sua qualidade de vida, vendo-o como um ser humano completo e integral, conforme as definições de saúde pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

PALAVRAS-CHAVE: Cannabis sativa, Canabidiol, dor, dor crônica, câncer, sistema endocanabinoide, Canabinoides, CBD, THC, Terpenos.

ABSTRACT

Chronic Historical records report the use of cannabis for pain treatments since around 3000 B.C. However, only in the 1960's, the active components of Cannabis (CBD, THC, among others 100) were described by scientists and, finally, in 1980, the first Cannabinoid endogenous, anandamide (AEA), was identified, which reiterated the significances of the cannabinoid receptor and its endogenous binders in the control of a wide variety of biological activities. The Sanskrit name "Anandamide" ("Ananda" means bliss, is given to N-arachidonylethanolamine, for its cannabinomimetic effects. Subsequently, another endogenous cannabinoid compound known as 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) was identified. Considering that these compounds are endogenous and cannabinomimetics, acting on cannabinoid receptors, they were termed as endocannabinoids (EC), which together with enzymes of synthesis and degradation, compose the endocannabinoid system (SEC). Nowadays, among the therapeutic options aimed at the best quality of life of patients, the use of cannabinoids, as adjuvant in the treatment, has gained great prominence in scientific studies that evidence its therapeutic potential in pain and chronic pain. **PURPOSE:** This article aims to review the compassionate use of cannabinoids in the control of chronic pain. **METHODS:** Bibliographic review on the use of cannabinoids in the treatment of chronic pain. We've selected 50 articles: reviews, double-blind randomized controlled clinical trials, cohorts, studies with patients and rats, book chapters and governmental and international released documents (FDA, WHO), in the main databases available (PubMed, Google Scholar). **LITERATURE REVIEW and DISCUSSION:** The positive relationships between the use of cannabinoids and the control of symptoms observed in patients in treatment of chronic diseases and in other forms of symptoms were verified in controlled studies and laboratory cohorts. Tolerance and side

effects of cannabinoids are considerably lower when compared to opioids and no deaths from cannabis overdose were reported.

CONCLUSION: This current review has confirmed the beneficial and less deleterious effect of cannabinoids in adjuvant pain and inflammation treatments, among other symptoms related to the treatment of various pathologies that are associated with chronic pain. Evidence based plant medications should be widely encouraged to be researched and developed due to its low cost of production and vast availability. The pain control of the adjuvant therapy with cannabinoids leads to an improvement in the quality of life of patients, caretakers and their families. It is necessary governmental, private and society motivation for the development of research and innovations that benefit and focus on the patient and improve their quality of life while looking at the patient as a complete and integral human being as in the definitions of Health by World Health Associations (WHO).

KEYWORDS: Cannabis sativa, cannabidiol, pain, chronic pain, cancer, multiple sclerosis, endocannabinoid system, Cannabinoids, CBD, THC, Terpenes.

1. INTRODUÇÃO

A dor é um problema antigo e ainda muito comum na sociedade, que impacta no curso natural da doença e na qualidade de vida dos pacientes. O paciente deve ser considerado uma entidade física, psicológica e espiritual para a criação de algoritmos de tratamento individualizados e abordagens alinhadas ao conceito da medicina centrada no ser humano¹.

Registros relatam o uso de cannabis no tratamento da dor antes da própria história escrita, ao redor de 3000 a.C. Paradoxalmente, os componentes ativos da cannabis (CBD, THC, entre outros 100) foram descritos pelos cientistas somente na década de 1960, para que, finalmente, em 1980, fosse identificado o primeiro canabinoide endógeno, a anandamida (AEA), seguido pela descoberta do também composto canabinoide endógeno, conhecido como 2- araquidonoilglicerol (2-AG)².

Curioso notar que muitos componentes da farmacologia moderna usada no tratamento da dor foram extraídos do mundo vegetal. Quase 25% dos fármacos modernos e seus produtos foram diretamente ou indiretamente relacionados ao estudo de plantas medicinais (farmacognosia). Exemplos clássicos são a casca do salgueiro da espécie *Salix* spp., que levou ao desenvolvimento da aspirina e à elucidação dos efeitos analgésicos das prostaglandinas e seu papel na inflamação.

Do mesmo modo que a papoula do ópio (*Papaver somniferum*) deu origem ao medicamento protótipo da morfina, o primeiro alcaloide descoberto originou os sistemas de endorfina e encefalina. Porém, somente em 1964, devido às históricas propriedades farmacológicas da cannabis (*Cannabis sativa* L.), foi isolado cientificamente o Δ 9-tetra-hidrocanabinol (THC), importante ingrediente psicoativo da cannabis. Este avanço provocou a descoberta, na década de 1990, de um sistema semelhante à

cannabis no próprio corpo humano, o sistema endocanabinoide (SEC), que modula a dor e outros sistemas em condições fisiológicas em todos os mamíferos³.

A abundância dos agentes fitoterápicos disponíveis produz um paradoxo para a maioria dos médicos e consumidores. É preciso padronizar os agentes botânicos e facilitar sua recomendação na medicina baseada em evidências. Medicamentos botânicos podem satisfazer as rigorosas diretrizes da *Food and Drug Administration* (FDA) e atingir o status de medicamento de prescrição do *Botanical Guidance*⁴. Em suas notas técnicas mais recentes, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) posiciona-se favoravelmente à regulamentação do plantio da cannabis para fins de pesquisa e afirma não ser contrária o uso medicinal da cannabis e seus subprodutos⁵.

No processo de validação clínica dos medicamentos, todos os produtos, incluindo aqueles à base de cannabis, devem apresentar a mesma qualidade, benefício analgésico e perfil de eventos adversos controláveis. Os canabinoides podem ser agentes farmacológicos endógenos (endocanabinoides), botânicos (fitocanabinoides) ou de origem sintética. Os canabinoides atuam no alívio da dor por meio de uma variedade de mecanismos receptores e não receptores, produzindo efeitos analgésicos e anti-inflamatórios diretos, ações modulatórias em neurotransmissores, além de interações com opioides endógenos e administrados, podendo potencializar a ação analgésica. Os agentes canabinoides estão atualmente disponíveis em vários países para o tratamento da dor. Canabinoides de origem botânica, inclusive, podem ser aprovados pela FDA. Pesquisas crescentes apoiam os canabinoides e seus efeitos analgésicos, enquanto um número crescente de ensaios clínicos de fase I a III contribui com a validação dos achados clínicos sobre os novos fármacos à base de princípios ativos de *Cannabis* spp³.

Nos últimos anos, opioides controlados têm sido intensamente prescritos por médicos no mundo todo. Por outro lado, estas drogas têm sido associadas ao rápido e crescente aumento nos índices de abuso, overdose e morte⁶. Anualmente, toneladas de opioides são contrabandeados, alimentando uma grave crise social, econômica e na saúde de vários países e das principais potências.

Os Estados Unidos, por exemplo, vivem atualmente a denominada *opioid crisis* ou “crise dos opioides”, um importante assunto de saúde pública de países que enfrentam as consequências da tolerância e do vício provocado por medicamentos opioides⁷. Recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) determinou que uma substância derivada da cannabis não deveria ser considerada droga e poderia ser liberada para o uso.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo de revisão foi desenvolvido de acordo com as seguintes etapas: 1) identificação da questão nortea-

dora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos, resumizando e organizando as informações relevantes; 4) avaliação dos estudos com base na análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados examinados, contextualizando o conhecimento teórico e avaliando sua aplicabilidade.

A questão norteadora foi revisar a literatura no sentido de analisar trabalhos sobre o uso terapêutico de derivados da cannabis no tratamento adjuvante da dor crônica. Para isso, foram consultadas as seguintes bases de dados: periódico CAPES, biblioteca Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), documentos oficiais/normativos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), da Organização Mundial da Saúde (OMS), do FDA (*Food and Drug Administration*) e do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e do *National Center for Health Statistics* (NCHS). As palavras-chave utilizadas na busca e seleção dos artigos foram “cannabis sativa”; “canabidiol”; “dor”; “dor crônica”; “câncer”; “sistema endocanabinoide”; “canabinoides”; “CBD”; “THC”; “terpenos”. A relevância desta revisão foi comprovada pelo número expressivo de estudos.

A busca no site Google utilizando as palavras “*cannabinoid and pain*” registra mais de 27.000 citações. Na plataforma PubMed foram encontrados 2.912 artigos científicos sobre o tema. Separadamente, foram analisados 50 artigos selecionados, publicados entre 2004 a 2019. Todas essas referências são mencionadas no final desta revisão.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

O sistema endocanabinoide (SEC)

Descoberto pela medicina há cerca de 25 anos, o sistema endocanabinoide (SEC) é parte integrante da fisiologia normal dos seres humanos, sendo estudado na patologia de várias condições neurológicas. Seus componentes se distribuem ampla e abundantemente no cérebro dos mamíferos, atuando na modulação de uma série de neurotransmissores importantes. O SEC apresenta receptores em áreas do cérebro importantes para a memória (hipocampo), a motricidade (gânglios da base) e o humor (córtex pré-frontal). A disfunção do sistema endocanabinoide, portanto, está claramente envolvida em doenças que apresentam manifestações neurológicas⁸.

Composição do sistema endocanabinoide

O SEC consiste em pelo menos dois receptores canabinoides: os receptores CB1 e CB2 e dois endocanabinoides principais, a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Enzimas também estão envolvidas na síntese e no metabolismo destes compostos.

Enquanto receptores CB1 são encontrados, principalmente, em neurônios no sistema nervoso central (SNC) de mamíferos, o receptor CB2 está localizado no sistema imunológico, sendo, até os dias atuais, descrito apenas em um pequeno número de neurônios do tronco encefálico⁹, no cerebelo¹⁰ e em células gliais no cérebro¹¹.

Os canabinoides

Dentre os mais de 113 canabinoides identificados, o CBD e o THC são os mais estudados¹². Os três tipos reconhecidos são os fitocanabinoides (THC, CBD, etc.), derivados da planta cannabis, canabinoides sintéticos (ácido ajulêmico, nabilone, CP55940, WIN55, 212-2) e os canabinoides endógenos ou endocanabinoides, como a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG)³.

Múltiplos estudos realizados em humanos e animais comprovam que os endocanabinoides desempenham um papel fundamental em diversos sistemas, entre eles memória, humor, sistemas de recompensa do cérebro, dependência de drogas e processos metabólicos, como lipólise, metabolismo da glicose e balanço energético². Por estar envolvido em muitas vias fisiológicas de regulação do corpo humano, esse sistema tem sido alvo de vários estudos em busca de novas drogas e terapias¹².

O sistema endocanabinoide e o mecanismo da dor

O SEC age no controle do movimento, do apetite, na modulação da dor, na criação de memórias e em diversos processos fisiológicos⁸. Por meio dos mecanismos dos receptores CB1 e CB2 desempenha um papel crítico na dor periférica, inflamação e hiperalgesia. Os receptores CB1 e CB2 estão também envolvidos na regulação de dermatite de contato e prurido. Na coluna vertebral, mecanismos do CB2, mediados pela micróglia e/ou astrócitos, são revelados sob condições de inflamação. O canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não-euforizante, são comuns em cepas de cannabis, agindo como potentes antioxidantes anti-inflamatórios com atividade superior à das vitaminas C e E, via mecanismos não canabinoides. O THC atua em ambos receptores, enquanto os demais canabinoides apresentam maior ou menor afinidade por um ou outro receptor¹³. O THC inibe a síntese da prostaglandina E-2 e estimula lipooxigenase. Tanto o THC, quanto o CBD não afetam a COX-1 ou COX-2 em dosagens farmacológicas relevantes³.

Relação de canabinoides com neurotransmissores inerentes à dor

O SEC modula a liberação de neurotransmissores via inibição retrógrada (*feedback* negativo). Isso é particularmente importante em mecanismos NMDA-glutamatergicos (N-metil D-Aspartato) que se tornam hiperresponsivos em estados de dor crônica. Canabinoides inibem a liberação de glutamato no hipocampo. O THC reduz em 30%

a 40% as respostas do NMDA. Estudos indicam que a hiperalgesia secundária e terciária, mediadas por NMDA e pelo peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, podem ser alvos da terapia com canabinoides em distúrbios como migrânea, fibromialgia e síndrome do intestino irritável, áreas em que estes mecanismos parecem operar fisiopatologicamente. Isso sugere uma deficiência clínica de endocanabinoide. Moduladores endocanabinoides, portanto, são capazes de restaurar a homeostase, levando à normalização da função nessas condições fisiopatológicas. O THC também exerce numerosos efeitos sobre os sistemas serotoninérgicos associados à cefaleia do tipo migrânea, aumentando sua produção no cérebro enquanto diminui a recaptação. Estudos sugerem que o SEC modula o sistema trigeminovascular na patogênese da cefaleia do tipo migrânea em níveis vasculares e neuroquímicos³.

Interação medicamentosas entre canabinoides e opioides

Os endocanabinoides não se ligam a receptores opioides. O SEC pode, no entanto, trabalhar em paralelo com o sistema opioide em numerosas áreas de sobreposição e interação. Os mecanismos pertinentes incluem estimulação de beta-endorfina pelo THC, a sua capacidade de demonstrar economia experimental de opiáceo, prevenir a tolerância a opiáceos e reativar a analgesia com opioide após perda de efeito. Tratamentos adjuvantes que combinam opioides com canabinoides são capazes de potencializar os efeitos analgésicos. Tais estratégias podem permitir doses menores de analgésicos para benefício terapêutico, minimizando a incidência ou a gravidade dos efeitos colaterais³. Em comentário publicado em revista científica, Lucas P. (2017)¹⁴ analisou os efeitos potenciais da cannabis na redução dos danos em pacientes que utilizam opioides de forma crônica, ressaltando as crescentes evidências divulgadas com este propósito.

Evidências científicas dos efeitos colaterais de opioides e canabinoides

Opioides – Com o aumento da prescrição de opioides controlados, também se observou o aumento do abuso no uso dessas drogas, assim como de overdose e morte. Os efeitos adversos reconhecidos da terapia opioide incluem constipação, tolerância, endocrinopatias, distúrbios do sono, efeitos cognitivos, depressão respiratória, overdose e dependência. Estudos demonstraram a existência do risco maior de sobredosagem e morte com doses diárias de opiáceos mais elevadas, particularmente acima da dose diária oral equivalente a 100 miligramas de morfina. Formulações opioides, de liberação prolongada ou longa ação, podem ser benéficas em paciente complacente, mas o expõe a um risco maior de abuso, caso sejam usadas de forma inadequada. Em artigo de revisão, a depressão respiratória foi constatada como um efeito transitório de opioides, os quais desenvolveram rapidamente tolerância⁶.

Em uma revisão sistemática de 321 artigos, foram analisados os efeitos colaterais mais prevalentes nos estudos de pacientes que usavam cannabis medicinal (não-recreacional). A maioria dos efeitos colaterais foi considerada não grave (96,6%). Dos 164 efeitos adversos graves, o mais comum foi a recidiva da esclerose múltipla (12,8%), seguida por vômitos (9,8%) e infecção do trato urinário (9,1%). A tontura (15,5%) foi o evento adverso não grave mais comumente relatado entre pessoas expostas a canabinoides¹⁵. Em uma avaliação prospectiva específica de síndrome polineuropática crônica e sua resposta às terapias farmacológicas, a presença de efeitos colaterais intoleráveis não diferiu em grupos que receberam gabapentinoides, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, canabinoides (incluindo nabilona, Sativex[®]) e agentes tópicos. Além disso, nenhum evento adverso grave foi relacionado a qualquer um dos medicamentos³.

Canabinoides – Nos últimos anos, um número expressivo de estudos vem demonstrando o potencial terapêutico da cannabis. No entanto, registros do seu uso medicinal em populações da Índia e da China, por exemplo, datam de 2796 a.C. Na medicina inglesa do século XIX, a cannabis sativa foi introduzida como substância analgésica, anti-inflamatória, antiemética e anticonvulsivante¹⁶. Em relação à *Cannabis sativa L.*, vários estudos relatam sua capacidade de eliminar pesadelos de eventos traumáticos e de melhorar o sono^{17,18}. Em particular, os veteranos de guerra relatam benefícios na redução da ansiedade, insônia e melhoria da habilidade de lidar com adversidades¹⁹. De fato, a *Cannabis sativa L.* pode fazer parte de uma estratégia psicoterapêutica auxiliar na introspecção e confronto direto das fontes de trauma pessoal¹⁶. O canabidiol, um dos principais componentes da cannabis, tem substanciais efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores²⁰.

Cannabis e medicamentos

Historicamente, o Sativex[®] foi o primeiro medicamento para esclerose múltipla (EM) desenvolvido à base de cannabis. Estudos do laboratório fabricante GW Pharmaceuticals, realizados com mais de 6.000 pacientes, analisaram os efeitos do Sativex[®] em ensaios clínicos, prescrições, entre outros, registrando índices mais baixos de efeitos adversos³.

Ensaios de base populacional realizados com cannabis não conseguiram apresentar qualquer evidência de aumento do risco de sintomas, doença pulmonar obstrutiva crônica ou câncer de pulmão associado ao uso da substância. Os riscos da inibição da COX-1 e COX-2 por anti-inflamatórios não-esteroides (NSAIDs), como ulceração gastrointestinal, sangramento e acidentes vasculares cerebrais, improvavelmente são ocasionados pelo uso de THC ou CBD em doses terapêuticas³.

O medicamento também não demonstra tolerância ca-

paz de comprometer seus benefícios terapêuticos, mantidos vários anos nas condições de dor. A existência ou gravidade de síndrome de abstinência da cannabis, no entanto, permanece em debate. Em contraste com relatos de sintomas de abstinência em usuários recreativos, 24 indivíduos com EM, que se voluntariaram a descontinuar o uso de Sativex[®], após um ano ou mais de uso, não relataram a manifestação de sintomas de abstinência. Sintomas físicos, relacionados à doença, a exemplo da dor, foram mencionados entre sete a 10 dias sem o uso do medicamento, sendo controlados com o reinício do tratamento³.

Os efeitos cognitivos da cannabis também permanecem em discussão, com uma quantidade menor de dados disponíveis em aplicações terapêuticas. Em estudo clínico randomizado Sativex[®] vs. placebo, administrados em pacientes com EM, não foram observadas diferenças cognitivas significativas. O uso crônico de Sativex[®] também não produziu transtornos de humor observáveis³.

A possível associação do abuso de cannabis e desenvolvimento de quadros psicóticos gerou uma série de controvérsias. Dados epidemiológicos não apoiam essa relação etiológica, mas não desconsideram a possibilidade de dose e duração do tratamento poderem afetar o quadro quando pertinente. Especula-se que níveis séricos mais baixos de Sativex[®] combinados com propriedades antipsicóticas do CBD são capazes de atenuar os sintomas. Poucos casos de sintomas psicóticos relacionados ao uso do medicamento foram relatados³.

Nos estudos experimentais realizados com animais, a função imunológica foi comprometida com doses de canabinoides entre 50 a 100 vezes à necessária para produzir efeitos psicoativos. Nenhuma mudança, no entanto, foi observada na contagem de leucócitos de quatro pacientes que faziam uso de cannabis medicinal há mais de 20 anos. Pacientes com EM não apresentaram nenhuma alteração nos níveis de imunidade, assim como em indivíduos com HIV que faziam uso medicinal da substância³.

Disfunção hematológica ou imunológica não foi identificada com o uso de Sativex[®], assim como nenhum efeito de THC, CBD ou Sativex[®] foi registrado no citocromo P450 hepático. Enquanto espera-se que o Sativex[®] manifeste efeitos sedativos aditivos com outras drogas ou álcool, nenhuma interação medicamentosa significativa foi observada. Nenhum estudo demonstrou problemas significativos em relação à cannabis, capazes de afetar níveis plasmáticos de THC abaixo de 5 ng/ml³.

Fitocannabinoides e terpenos

Estudos revelam que fitocannabinoides adicionais são promissores no tratamento de dor crônica. O canabicromeno (CBC), por exemplo, apresenta propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, menos potentes do que o THC. Assim como o CBD, o CBC é um fraco inibidor de recaptção do endocanabinoide anandamida (AEA), porém um potente agonista de TRPA1³.

O cannabigerol (CBG), por sua vez, apresenta uma fraca ligação em CB1 e CB2, sendo um inibidor de receptação de GABA mais potente do que THC ou CBD. Trata-se de um analgésico, antieritema e agente lipooxigenase mais forte do que o THC. Também inibe a captação de AEA sendo um agonista de TRPV1, um agonista de TRPA1 e um antagonista de TRPM8. O CBG é um modulador da fosfolipase A2, reduzindo a liberação de PGE-2 nas células sinoviais. Encontrada em cepas do sul da África, a tetrahydrocannabivarina é um fitocanabinoide com antagonismo fraco do CB1 e várias ações anticonvulsivantes, que podem ser úteis no tratamento da dor neuropática. Também foi capaz de diminuir a inflamação e dor em experimentos realizados com camundongos³.

Componentes terpenos da cannabis agem na redução da dor. O mirreno, por exemplo, exerce efeito analgésico, reduzindo a inflamação via PGE-2, enquanto o cariofileno tem ação anti-inflamatória, provando ser um fitocanabinoide ao agir como agonista seletivo de CB2. O pineno, por sua vez, inibe a PGE-1, enquanto o linalol atua como anestésico local³.

Ao longo da história, muitas culturas usaram a cannabis no tratamento da dor, sendo a dor neuropática uma condição difícil de tratar com os medicamentos disponíveis. Recentes descobertas científicas evidenciam a importância do sistema endocanabinoide na fisiopatologia desta dor. Com a mudança das percepções sociais e da legislação sobre a cannabis medicinal, nota-se um interesse crescente do uso do componente na dor neuropática e outras condições crônicas. Múltiplos ensaios clínicos randomizados demonstraram a eficácia da cannabis medicinal no tratamento da dor neuropática, sugerindo eficácia igual ou superior a de agentes neurotrópicos. No entanto, mais estudos são necessários para determinar os efeitos a longo prazo do uso medicinal de cannabis, assim como sua dose e alternativas de administração, capazes de evidenciar ainda mais o papel terapêutico da substância na dor²¹.

Posição recente da FDA e OMS em relação a cannabis, THC e isômeros

Em 29 de janeiro de 2019, a OMS divulgou um documento não oficial, proveniente da reunião em Genebra, na Suíça, realizada em novembro de 2018, que sugere o remanejamento da classificação internacional da cannabis. Com isso, o componente deixaria de ocupar a posição de uso restrito, definida pela OMS e endossada mundialmente em 1961, igualmente ocupada pela heroína, cocaína, pelo LSD e ecstasy. Caso seja aprovada no próximo encontro dos países-membros, a mudança na classificação original da cannabis atualizará os conceitos equivocados sobre a planta, que perduram há quase seis décadas²².

A FDA americana, por sua vez, publicou, no dia 20 de dezembro de 2018, uma nota de imprensa que reclassifica a cannabis e seus derivados com teor de THC menor que

0,3%, como substância legal. Com isso, o componente ganha a equivalência dos medicamentos ou compostos aprovados pela FDA. Derivado de cannabis, o Epidiolex, indicado para uso em certos tipos de epilepsia com aprovação da FDA, foi reclassificado para o Schedule V do Controlled Substances Act (CSA), categoria com menor restrição. A conquista foi anunciada pelo Department of Justice and Drug Enforcement Administration em 27 de setembro de 2018^{23,24}.

Agonistas de receptores canabinoides

A administração de agonistas de receptores canabinoides naturais ou sintéticos demonstrou valor terapêutico em várias condições importantes, incluindo dor (especialmente a dor neuropática), ansiedade, espasmos musculares, e síndrome consumptiva. Agonistas dos receptores canabinoides têm efeito antinociceptivo e anti-hiperalgésico em níveis periférico e central (espinal e supraespinal), conforme demonstrado em modelos de dor aguda e crônica. O receptor CB1 está envolvido na atenuação da transmissão sináptica, sendo os agonistas dos receptores canabinoides capazes de modular os limiares nociceptivos e regular a atividade neuronal, além de aliviarem a dor devido à sua ação em tecidos não nervosos²⁵.

Alguns estudos sugerem que o Δ^9 -THC pode aumentar os efeitos antinociceptivos da morfina, por meio da ativação de receptores opioides kappa e delta. Além disso, a síntese e a liberação de opioides, como a encefalina e as dinorfinas, podem ser diretamente afetadas pelos canabinoides²⁶. A deficiência clínica de endocanabinoides foi postulada em determinadas condições refratárias aos tratamentos convencionais. Estudos revelam níveis de anandamida reduzidos em pacientes com migrânea e com fibromialgia, que relataram diminuição significativa da dor após tratamento com THC, assim como o reconhecido papel do SEC na dor intestinal²⁷.

A proporção de pacientes que ao final de duas semanas de tratamento relataram uma redução de $\geq 30\%$ na intensidade da dor na escala de 0 a 10 (considerada clinicamente importante) foi de 43%, em comparação aos 21% registrados pelo placebo²⁸. Em condições patológicas, como neuropatia e artrite reumatoide, em que a sensibilidade e a expressão do receptor TRPV1 são aumentadas, o CBD pode ser considerado uma alternativa farmacológica útil no tratamento da dor²⁹. A literatura sugere que a ação anti-hiperalgésica do fitocanabinoide CBD é mediada por TRPV1^{29,30}.

O uso da terapia canabinoide em doenças de difícil controle, como a esclerose múltipla, tem demonstrado melhora de sintomas relacionados, como a dor neuropática, espasticidade^{21,31-44} e melhora do sono^{18,45}. O potencial terapêutico no tratamento de dor neuropática induzida por quimioterápicos^{46,47}, também pode ser observado. Canabinoides usados no tratamento de migrânea, cefaleia^{26,48} e neuropatia orofacial⁴⁹ podem, inclusive, reduzir

os efeitos promovidos pelo uso de opioides e anti-inflamatórios. O potencial terapêutico da cannabis medicinal no tratamento na dor, especialmente em casos de difícil controle⁵⁰, aliado à sua segurança, pode viabilizá-la como opção terapêutica.

4. CONCLUSÃO

Canabinoides são compostos farmacológicos de origem botânica (fitocanabinoides), endógena (endocanabinoides) ou sintética. A planta cannabis e suas cepas são usadas pela humanidade há milênios, tanto em cultos religiosos como para uso medicinal. No entanto, somente na década de 1990 é que foi descoberto o sistema hoje conhecido como endocanabinoide, envolvido na modulação de diversas condições fisiológicas humanas e animais.

O SEC age no controle do movimento, do apetite, na modulação da dor, na criação de memórias e em diversos processos fisiológicos. Por meio dos mecanismos dos receptores CB1 e CB2 desempenha um papel crítico na dor periférica, inflamação e hiperalgesia. Os canabinoides atuam no alívio da dor por meio de uma variedade de mecanismos, produzindo efeitos analgésicos e anti-inflamatórios diretos, ações modulatórias em neurotransmissores, além de interações com opioides endógenos e administrados, podendo potencializar a ação analgésica. Os agentes canabinoides estão atualmente disponíveis em vários países para o tratamento da dor.

O uso da terapia canabinoide em doenças como a esclerose múltipla, dor neuropática, migrânea, cefaleia e neuropatia orofacial podem, inclusive, reduzir os efeitos promovidos pelo uso de opioides e anti-inflamatórios. O potencial terapêutico da cannabis medicinal no tratamento na dor, especialmente em casos de difícil controle, aliado à sua segurança, pode viabilizá-la como opção terapêutica.

Buscas científicas para isolamento dos princípios ativos da planta e múltiplos estudos controlados envolvendo grupos de pacientes ou animais têm sido realizados com o objetivo de identificar o potencial desta planta, sendo seus benefícios registrados em inúmeras conclusões oficiais. É com base nestes resultados que os autores desta revisão sugerem a mobilização de pacientes, cuidadores, familiares e profissionais de saúde, com a finalidade de conscientizar autoridades mundiais da necessidade de investir na descoberta de novas cepas e componentes da planta *Cannabis sativa L.* que, como terapia adjuvante no tratamento de dor crônica, têm o potencial de impactar positivamente na qualidade de vida de pacientes e cuidadores.

REFERÊNCIAS

- [1] Romão Bubnov RV. Evidence-based pain management: is the concept of integrative medicine applicable? The EPMA Journal, 2012; 3:13.

- [2] Chanda D *et al.* The endocannabinoid system: Overview of an emerging multi-faceted therapeutic target. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2019;140:51-56.
- [3] Russo EB, Hohmann AG. Role of cannabinoids in pain management. In: *Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches*. Springer, New York, 2013;181-197.
- [4] Center for Drug Evaluation and Research. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (Estados Unidos). Botanical drug development guidance for industry. *Pharmaceutical Quality/CMC*, 2016; Revision 1. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/93113/download>.
- [5] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). *Maconha: Anvisa não é contra uso para fins medicinais*. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntry-Id=3470896&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-nao-e-contra-uso-para-fins-medicinais&inheritRedirect=true.
- [6] Harned M, Sloan P. Safety concerns with long-term opioid use, expert opinion on drug safety, 2016;15(7):955-962.
- [7] Blum K, Modestino EJ, Neary J, Gondré-Lewis MC, Siwicki D, Moran M, *et al.* Promoting Precision Addiction Management (PAM) to Combat the Global Opioid Crisis. *Biomed J Sci & Tech Res*, 2018;2:2.
- [8] Ashton JC, Dowie MJ, Glass, M. The Endocannabinoid System and Human Brain Functions. *The Endocannabinoid System*, 2017;115-186.
- [9] Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Sharkey K. A. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, 2005; 310(5746):329-332.
- [10] Ashton JC, Friberg D, Darlington CL, Smith PF. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: An immunohistochemical study. *Neuroscience Letters*, 2006; 396(2):113-116.
- [11] Nunez E, Benito C, Pazos MR, Barbachano A, Fajardo O, Gonzalez S. *et al.* Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: An immunohistochemical study. *Synapse*, 2004; 53(4):208-213.
- [12] Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrío I, Zaranzona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today*, 2017; 22(1):105-110.
- [13] Honda L, Vinagre RCO, Figueiredo NV. Uso de canabinoides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Rev. Bras. Anestesiol.*, 2008; 58(3):267-279.
- [14] Lucas P. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis. *Harm Reduction Journal*. 2017; 14:58.
- [15] Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*. 2008;178(13):1669-78.
- [16] Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccaricelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018; 227:300-315.
- [17] Pedersen W, Sandberg S. The medicalisation of revolt: a sociological analysis of medical cannabis users. *Sociology of Health & Illness*, 2013; 35(1):17-32.
- [18] Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature *Curr Psychiatry Rep*, 2017; 19:23.
- [19] Betthausen K, Pilz J, Vollmer LE. Use and effects of cannabinoids in military veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2015; 72(15):1279-1284.
- [20] Costa B, *et al.* The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 2007; 556(1-3):75-83.
- [21] Lee G, *et al.* Medical cannabis for neuropathic pain. *Current Pain Headache reports*, 2018; 22(1):8.
- [22] Angell T. World Health Organization recommends reclassifying marijuana under international treaties. *Forbes* [canal de notícias]. Disponível em <https://www.forbes.com/sites/tomangell/2019/02/01/world-health-organization-recommends-rescheduling-marijuana-under-international-treaties/#7e748bf36bcc>.
- [23] Food and Drug Administration (Estados Unidos). Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on signing of the Agriculture Improvement Act and the agency's regulation of products containing cannabis and cannabis-derived compounds. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-signing-agriculture-improvement-act-and-agencys>.
- [24] Department of Justice and Drug Enforcement Administration. FDA-Approved Drug Epidiolex Placed in Schedule V of Controlled Substances Act. Disponível em: <https://www.dea.gov/press-releases/2018/09/27/fda-approved-drug-epidiolex-placed-schedule-v-controlled-substance-act>.
- [25] Manzanera J, Julian MD, Carrascosa A. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Current Neuropharmacology*, 2006; 4(3):239-257.
- [26] Jensen B, *et al.* Medical marijuana and chronic pain: a review of basic science and clinical evidence. *Current Pain and Headache Reports*, 2015; 19(10):50.
- [27] Russo, EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2008, 4(1):245.
- [28] Darkovska-Serafimovska M., *et al.* Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. *Journal of Pain Research*, 2018; 11:837.
- [29] Costa B., *et al.* Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 2004; 143(2):247-250.
- [30] Maione S, *et al.* Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anesthetized rats through several mechanisms of action. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 162(3):584-596.

- [31] Barnes MP. Sativex®: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2006; 7(5):607-615.
- [32] Iskedjian M, *et al.* Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Current Medical Research and Opinion*, 2007; 23(1):17-24.
- [33] Torres IM, Sanchez, AJ, Garcia-Merino, A. Evaluation of the tolerability and efficacy of Sativex in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2014; 14(11):1243-1250.
- [34] Rog DJ, Nurmikko TJ, Young, CA. Oromucosal Δ^9 -tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clinical Therapeutics*, 2007; 29(9):2068-2079.
- [35] Hoggart B, *et al.* A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. *Journal of Neurology*, 2015; 262(1):27-40.
- [36] Serpell M, *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain*, 2014; 18(7):999-1012.
- [37] Casey SL, Atwal N, Vaughan CW. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain*, 2017; 158(12):2452-2460.
- [38] Donvito G *et al.* The endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain. *Neuropsychopharmacology*, 2018; 43(1):52.
- [39] Nurmikko TJ, *et al.* Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, 2007; 133(1-3):210-220.
- [40] Fine P, Rosenfeld MJ. Cannabinoids for neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports*, 2014; 18(10):451.
- [41] Comelli F, *et al.* Antihyperalgesic effect of a Cannabis sativa extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved. *Phytotherapy Research*, 2008; 22(8):1017-1024.
- [42] Xiong W, *et al.* Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *Journal of Experimental Medicine*, 2012; 209(6):1121-1134.
- [43] Wilsey B, *et al.* Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *The Journal of Pain*, 2013; 14(2):136-148.
- [44] Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain*, 2017; 158(12):2442.
- [45] Russo EB, Guy GW, Robson PJ. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex®, a cannabis-based medicine. *Chemistry & Biodiversity*, 2007; 4(8):1729-1743.
- [46] Ward SJ, *et al.* Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT1A receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *British Journal of Pharmacology*, 2014; 171(3):636-645.
- [47] King KM, *et al.* Single and combined effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *British Journal of Pharmacology*, 2017; 174(17):2832-2841.
- [48] Baron EP, *et al.* Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *The Journal of Headache and Pain*, 2018; 19(1):37.
- [49] McDonough P, *et al.* Neuropathic orofacial pain: Cannabinoids as a therapeutic avenue. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2014; 55:72-78.
- [50] Johnson JR, *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2010; 39(2):167-179.