

USO DOS FITOCANABINÓIDES PARA O TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

USE OF FITOCANABINÓIDES FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

Eduarda Souza da Silva Izidoro

184

Resumo

Diversas evidências clínicas e experimentais vêm evidenciando o sistema endocanabinóide na modulação da dor. Em virtude do grande número de pacientes que sofrem de dores, este artigo tem como objetivo revisar e discutir a respeito da importância do sistema endocanabinóide na modulação de estímulos dolorosos e do emprego da *Cannabis sativa* para o tratamento de dores crônicas e neuropáticas.

Trata-se de um artigo de revisão da literatura, fundamentado por pesquisas de artigos científicos publicados em revistas indexadas, por meio de busca eletrônica na base de dados Scielo e Pubmed. Os artigos usados como referência, foram selecionados através de leitura e são compostos por estudos, revisões da literatura, revisões sistemáticas e teses sobre o uso terapêutico de substâncias canabinóides no tratamento da dor nociceptiva e neuropática. Estudos experimentais e revisões sistemáticas afirmam que a *Cannabis sativa* tem demonstrado eficácia no tratamento da dor crônica com poucos efeitos indesejáveis a curto prazo. A eficácia do emprego de canabinóides exógenos para tratamento de dores crônicas tem criado a perspectiva de que os fármacos que atuam no sistema canabinóide possam vir a ser utilizados para o tratamento da dor, inclusive a de origem neuropática, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Porém, mais estudos são necessários para assegurar a eficácia desses compostos, bem como a segurança nos tratamentos de longo prazo.

Palavras Chaves: *Cannabis sativa*, dor, neuropática.

Abstract

Several clinical and experimental evidence demonstrating the endocannabinoid system come on modulation of pain. Due to the large number of patients suffering from pain, this article aims to review and discuss about the importance of the endocannabinoid system in the modulation of painful stimuli and the use of *Cannabis sativa* for the treatment of chronic and neuropathic pain.

This is a review of the literature, based on surveys of scientific articles published in indexed journals, through electronic search in database Scielo and Pubmed. The articles used as reference, were selected through reading and consist of studies, literature reviews, systematic reviews and PhD theses on the therapeutic use of cannabinoids substances in the treatment of nociceptive pain and neuropathic pain.

Experimental studies and systematic reviews claim that *Cannabis sativa* has shown effectiveness in treating chronic pain with few side effects in the short term.

The effectiveness of the use of exogenous cannabinoids for the treatment of chronic pain has raised the prospect that the drugs that Act on the cannabinoid system may be used for the treatment of pain, including neuropathic origin, improving the quality of

lives of patients. However, further studies are needed to ensure the effectiveness of these compounds, as well as safety in long-term treatments.

Key words: Cannabis sativa, pain, neuropathic.

INTRODUÇÃO

A dor é uma sensação emocional e sensorial que é experimentada quando ocorre um dano tecidual. É reconhecida através da ativação de receptores sensoriais, que estão dispostos por todo organismo e são ativados fisiologicamente em consequência de algum trauma, iniciando com um estímulo em nociceptores (terminações nervosas livres) que levam impulsos nervosos até o corno dorsal da medula espinhal e transmitem até chegar ao córtex cerebral, onde é gerada a experiência subjetiva da dor, funcionando, em situação aguda, como um alerta para a proteção do organismo. A dor crônica é definida como dor patológica, pois em situação normal, este sistema encontra-se em equilíbrio. A dor neuropática é o resultado de uma ativação anormal da via nociceptiva em consequência de alguma lesão ou disfunção localizada em qualquer ponto de uma via nervosa central ou periférica, por compressão ou destruição do nervo. Os sintomas são difíceis de descrever, pois os pacientes não conseguem explicar com clareza o que sentem, geralmente usam analogias, queixam-se de dores espontâneas (que aparecem sem estímulo perceptível), “em queimação”, “em agulhada”, “ardência”, entre outras.^{1, 2, 3, 4, 5}

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas 2012, o tratamento medicamentoso de primeira escolha para as dores neuropáticas são os antidepressivos tricíclicos, seguido de associação com antiepiléticos e por último os opióides, sendo a morfina o fármaco mais representativo da classe, inserida apenas aos pacientes refratários aos tratamentos de primeira escolha.

Os medicamentos preconizados para a dor neuropática nem sempre atendem a expectativa do paciente, já que não tem a capacidade de reduzir significativamente ou eliminar a dor, tendo apenas um resultado transitório, o que dificulta a retomada das funções diárias, além de causarem dependência e efeitos colaterais importantes.^{7,8}

Estudos demonstram que os opióides atuam com maior eficácia nas dores inflamatórias que nas neuropáticas, uma das hipóteses é a significativa diminuição dos receptores opióides em lesões de nervos periféricos, o que não ocorre com os

receptores canabinóides situados nestes nervos, podendo indicar vantagens terapêuticas dos canabinóides sobre a morfina em neuropatias.⁹

Ao longo dos anos vários estudos relatam o emprego da *Cannabis sativa* para o tratamento de diversas patologias. Seu uso medicinal já é permitido em alguns países e estados americanos para alívio dos sintomas da êmese relacionada ao tratamento do câncer, melhora do apetite em pacientes com AIDS, e síndrome de Tourette (síndrome que provoca movimentos involuntários). Além disso, vêm aumentando o interesse clínico da *Cannabis sativa* e seus constituintes químicos para o tratamento do glaucoma, da ansiedade e de convulsões, para estimulação do apetite e para o tratamento da dor.^{9, 10 11}

A *Canabis sativa* contém cerca de 400 substâncias químicas, destas 60 são canabinóides, sendo o D9-tetrahidrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), as substâncias que possuem maior relevância clínica e estão sendo estudadas na atualidade. O THC é também a principal substância psicoativa da planta, já o CBD não possui efeito psicoativo.¹²

Diversas evidências clínicas e experimentais vêm evidenciando a participação do sistema endocanabinóide na modulação da dor. Neste contexto, investigações de novas classes farmacológicas para o tratamento da dor neuropática vêm aumentando. Na última década, os efeitos analgésicos dos canabinóides têm sido amplamente estudados para o tratamento dessas dores. Além disso, os estudos têm demonstrado que os canabinóides sintéticos e os fitocannabinóides têm sido aplicados como adjuvantes no tratamento das dores crônicas, particularmente da dor neuropática e têm apresentado eficácia, com baixos riscos de efeitos adversos graves em curto prazo.^{13, 14}

Em virtude do número de pacientes com dor neuropática, da refratariedade dos tratamentos disponíveis e do avanço dos estudos sobre a eficácia dos fitocannabinóides para dores neuropáticas, este trabalho como objetivo revisar e discutir a respeito da importância do sistema endocanabinóide na modulação de estímulos dolorosos e do emprego da *Cannabis sativa* (maconha) para o tratamento de dores crônicas e neuropática.

METODOLOGIA

Trata-se de um artigo de revisão da literatura, fundamentado por pesquisas de artigos científicos publicados em revistas indexadas, por meio de busca eletrônica na base de dados Scielo e Pubmed. Os artigos usados como referência, foram selecionados através de leitura e são compostos por estudos, revisões da literatura, revisões sistemáticas e teses sobre o uso terapêutico de substâncias canabinóides no tratamento da dor nociceptiva e neuropática.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O sistema endocanabinóide está ativo tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico, atuando na modulação espinal, supraespinal e periférica da dor. Os receptores CB1 encontram-se no sistema nervoso central e periférico, enquanto os receptores CB2 apresentam-se principalmente no sistema nervoso periférico, relacionando-se com o sistema imunológico, e em menor quantidade no central.^{13, 15}

Participam deste sistema os ligantes endógenos, 2-araquidonil glicerol (2-AG) e anandamida, que atuam como neurotransmissores, ligando-se aos receptores CB1, que estão na membrana de neurônios pré-sinápticos, promovendo a modulação da liberação de outros neurotransmissores como o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA); e em receptores CB2, nas células do sistema imune, o que pode justificar, pelo menos em parte, os efeitos sobre dor e inflamação. A ativação dos receptores CB1, dependendo da região no cérebro onde estão expressos, irão gerar efeitos fisiológicos diferentes, como regulação da temperatura corporal, do apetite, alívio da dor crônica e modulação de processos cognitivos.^{13, 16, 17}

Os canabinóides, tanto os endógenos quanto os presentes na *Canabis sativa*, ligam-se por afinidade aos receptores CB1 e CB2, ambos associados a proteína Gi/o, produzindo a inibição da síntese de AMPc intracelular, podendo ativar a fosfolipase A2 pela via das MAPKs, por conseguinte ocorre a ativação da síntese do ácido araquidônico, que é precursor de prostaglandinas e leucotrienos. Os receptores CB1 quando ativados atuam também bloqueando canais de cálcio voltagem-dependentes

e aumentando o fluxo de potássio e a sua concentração intracelular, favorecendo a hiperpolarização, além disso, o bloqueio dos canais de cálcio pode diminuir excitose de glutamato e substância P, neurotransmissores envolvidos na dor.^{5, 10}

Esses mecanismos sugerem que os canabinóides têm a capacidade de suprimir a transmissão nociceptiva, mediada pelo sistema canabinóide. Esta supressão também se estende às fibras responsáveis pela transmissão periférica, pelo bloqueio da transmissão no corno dorsal da medula espinhal e na substância cinzenta periaquedutal, tanto no sentido ascendente, quanto no descendente. Em vários modelos animais, também pode ser identificada a supressão da proteína *Fos*, que é um gene de ativação imediata, usado como marcador neural de nocicepção, o que pode confirmar a ação analgésica dos canabinóides na dor neuropática.¹⁰

Ueda et al, 2014 demonstrou num estudo laboratorial em ratos usando um modelo de dor induzida por queimadura que a administração de um antagonista do receptor CB1 por via intratecal e intraperitoneal impede ou inibe o desenvolvimento de comportamento nociceptivo, relatando que compostos canabinóides possuem eficácia na dor.

Além disso, uma metanálise publicada em 2015, que incluiu 5 estudos avaliando os benefícios da inalação da *Cannabis sativa* em dor neuropática crônica, concluiu que os participantes do estudo tiveram uma melhora de 30% na pontuação da dor, utilizando a escala analógica visual como referência. Após a terapia, os estudos também constataram que a analgesia foi dose-dependente, sendo que quanto maior o teor de THC, mais acentuado foi o alívio da dor, o que reforça a possibilidade do emprego da *Cannabis sativa* como um analgésico eficaz no alívio da dor neuropática crônica e sugere um importante papel deste constituinte canabinóide no mecanismo da analgesia.¹⁹

Wang et al, em uma revisão sistemática contendo a análise de 23 estudos randomizados e controlados e 8 estudos observacionais investigaram os efeitos adversos produzidos pela administração de *Cannabis sativa* para diversas indicações terapêuticas. Estes estudos demonstraram que a maioria dos efeitos adversos, em comparação com o controle, não foram significativos, sugerindo que o uso da *Cannabis sativa* a curto prazo, tem um perfil de segurança aceitável.

Outra revisão sistemática avaliou a dor crônica incluindo 28 estudos, avaliando diversas formas de uso dos canabinóides exógenos e fitocannabinóides para tratamento da dor, inclusive a neuropática. Estes estudos sugeriram melhorias nas medidas de dor associadas com canabinóides. O número de pacientes que relataram alívio da dor foi significativamente superior com o uso de canabinóides do que com placebo. Além disso, houve qualidade moderada de evidência para sugerir que os canabinóides podem ser benéficos para o tratamento de dores crônicas e neuropática.²¹

No entanto, apesar de muitos estudos estarem demonstrando a eficácia da *Cannabis sativa* sobre a dor neuropática, a utilização destes canabinóides como analgésicos não é amplamente difundida, em parte devido ao efeito psicotrópico apresentado por eles e dos aspectos culturais e religiosos acerca da planta. Mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos exatos pelos quais os constituintes da *Cannabis sativa* apresentam alívio da dor, além de sua segurança.⁹

CONCLUSÃO

A dor ainda continua sendo um problema de saúde pública, pois existem numerosas intervenções disponíveis para o tratamento, porém muitos pacientes se tornam refratários a estas terapias e permanecem sem alívio da dor. Estudos têm demonstrado que o uso dos agentes canabinóides no tratamento de dor crônica possui eficácia, com poucos efeitos indesejáveis, criando a perspectiva de que os fármacos que atuam no sistema canabinóide possam vir a ser utilizados para o tratamento da dor, inclusive a de origem neuropática, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Porém, mais estudos são necessários para assegurar a eficácia desses compostos, bem como a segurança nos tratamentos de longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. VANEGAS, Horacio. A aspirina, os opiáceos e a maconha no sistema endógeno de controle da dor. **Estudos avançados**. São Paulo, v. 27, n.77, p. 23-28, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ea/v27n77/v27n77a03.pdf>>. Acesso em: 23 jun.2017.
2. CALIL, Ana Maria; PIMENTA, Cibele A. de Mattos. Intensidade da dor e adequação de analgesia. **Revista Latino Americana de Enfermagem**. São Paulo, v.13, n.5, p.692-699, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v13n5/v13n5a13.pdf>>. Acesso em: 23 jun.2017.
3. KRELING, Maria Clara Giorio Dutra; CRUZ, Diná de Almeida Lopes Monteiro da; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos. Prevalência de dor crônica em adultos. **Revista Brasileira de Enfermagem**. São Paulo, v.59, n.4, p.509-513, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v59n4/a07v59n4.pdf>>. Acesso em: 23 jun.2017.
4. SCHESTATSKY, Pedro. Definição, Diagnóstico e Tratamento da Dor Neuropática. **Revista HCPA**. Porto Alegre, v. 28, n. 3, p. 177-187, 2008. Disponível em: <http://cadastro.abneuro.org/site/Dor_neuropa%C2%B4tica_Pedro_Schestatsky.pdf>. Acesso em: 23 jun.2017.
5. RIGO, Flávia Karine. **Efeito Antinociceptivo do Bloqueador de Canais de Cálcio Regulados por Voltagem, $Ph\alpha1\beta$, em Modelos de Dor Associada ao Câncer**. 2012. 104f. Tese de Doutorado (Pós graduação em Farmacologia Bioquímica e Molecular) – Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2012.
6. BRASIL, 2012. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dor Crônica**, Portaria SAS/MS nº 1083, de 02 de outubro de 2012. Disponível em: <<file:///C:/Users/eduar/OneDrive/Documentos/Diretrizes%20Terapêutica/Diretrizes%20Dor%20.pdf>>. Acesso em: 23 jun.2017.
7. LAURETTI, Gabriela Rocha; RODRIGUES, Alexandre de Menezes; GOMES, Josenília Maria Alves; REIS, Marlene Paulino dos. Avaliação clínica comparativa entre a cetamina e a clonidina por via peridural no tratamento da dor crônica neuropática. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v. 52, n. 1, p. 34-40, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v52n1/v52n1a05.pdf>>. Acesso em: 23 jun.2017.
8. CARDOSO, Mirlane Guimarães de Melo; WEINSTOCK José Guilherme; JÚNIOR, Jamir João Sardá. Adesão ao Tratamento da Dor Neuropática. **Revista Dor**. São Paulo, v. 17, n.1, p. 107-109, 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.5935/1806-0013.20160060&pid=S1806->

00132016000500107&pdf_path=rdor/v17s1/pt_1806-0013-rdor-17-s1-0107.pdf&lang=pt>. Acesso em: 23 jun.2017.

9. HONÓRIO, Káthia Maria. Aspectos Terapêuticos de Compostos da Planta *Cannabis sativa*. **Revista Química Nova**. São Paulo, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n2/28452.pdf>>. Acesso em: 23 jun.2017.
10. AMORIM, Daniela Sofia Rodrigues. **A Terapêutica da Dor Neuropática em Portugal**: proposta de uma Linha Orientadora de Uniformização. 2012. 69f . Tese de Mestrado (Mestrado em Farmácia Hospitalar) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.
11. FONSECA, B. M.; COSTA, M. A.; ALMADA, M.; SOARES, A; SILVA, G. C. da; TEIXEIRA, N. A. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Revista Acta Farmacêutica Portuguesa**. Portugal, v. 2, n. 2, p. 97-104, 2013. Disponível em: <<http://actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5/105>>. Acesso em: 23 jun.2017.
12. JESUS, Antonio Carlos Justo de; FERNANDES, Luis Rodrigues; ELIAS Paloma Sampaio; SOUZA, André Ricardo Gomes de. Legalização da Maconha Para Fins Medicinais. **Revista do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas**. v.1, n. 1, 2017. Disponível em: <<https://revistas.brazcubas.br/index.php/revdubc/article/view/247/399>>. Acesso em: 17 ago.2017.
13. LESSA, Marcos Adriano; CAVALCANTI, Ismar Lima; FIGUEIREDO, Nubia Verçosa. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. **Revista Dor**. São Paulo, v. 17, n. 1, p. 47-51, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rdor/v17n1/en_1806-0013-rdor-17-01-0047.pdf>. Acesso em: 23 jun.2017.
14. MALDONADO, Janice; PINZÓN, Andrés Mauricio Álvarez.; MARTÍNEZ Mayerli Rodríguez. Efectividad y Efectos Secundarios del Tratamiento con Canabinoides en Dolor Neuropático de Tipo Central en Pacientes con Esclerosis Múltiple. **Revista Med**. v. 18, n. 1, p. 77-83, 2010.
15. VRIES, Marjan de; RIJCKEVORSEL, Dagmar CM van, WILDER-SMITH, Oliver HG; GOOR Harry van. Dronabinol and chronic pain: importance of mechanistic considerations. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. v.15, n.11, p. 1525-1534, 2014. Disponível em: <<http://scihub.cc/10.1517/14656566.2014.918102>>. Acesso em: 17 ago.2017.
16. BATISTA, Luara Augusta da Costa e Silva Braga; NUNES, Pedro Henrique Gobira; MOREIRA, Fabricio de Araujo. Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor. **Revista da Biologia**. v. 12, n. 1, p. 36-42, 2014. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/280339009_A_maconha_aumenta_vulnerabilidade_a_opioides_em_animais_de_laboratorio>. Acesso em: 23 jun.2017.

17. KATZUNG Bertram G., MASTERS Susan B., TREVOR Anthony J. **Farmacologia Básica & Clínica**. ed. 12. Porto Alegre: MCGRAW-HILL BRASIL, 2014.
18. UEDA et al. Cannabinoid Receptor Type 1 Antagonist, AM251, Attenuates Mechanical Allodynia and Thermal Hyperalgesia after Burn Injury. **Anesthesiology**. v. 121, n. 6, p. 1311-1319, 2014. Disponível em: <<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1936541#66582697>>. Acesso em: 04 set.2017.
19. MICHAEL H, ANDREAE et al. "Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: An Individual Patient Data Meta-Analysis." **The journal of pain: official journal of the American Pain Society**, v.16, n.12, p. 1221-1232, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666747/>>. Acesso em: 21 ago.2017.
20. WANG, Tongtong; COLLET, Jean-Paul; SHAPIRO Stan; WARE, Mark A. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. **CMAJ**. v. 178, n. 13, p. 1669-1678, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2413308/pdf/20080617s00017p1669.pdf>>. Acesso em: 21 ago.2017.
21. WHITING Penny F., et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**. v. 313, n. 24, p. 2456–2473, 2015. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338251>>. Acesso em: 04 set.2017.