

## Canabinoides no tratamento da dor crônica

*Cannabinoids for treatment of chronic pain*

Marina Doles Ascensão<sup>1</sup>, Victor Rodrigues Lustosa<sup>1</sup>, Ledismar José da Silva<sup>2</sup>

### Resumo

A dor crônica é uma condição dispendiosa e clinicamente debilitante. Mundialmente prevalente, é considerada um fenômeno biopsicossocial. A dor crônica inclui grande variedade de condições clínicas bastante heterogêneas, e é o sintoma que mais comumente leva os pacientes a procurar atendimento médico. Por ter alta prevalência e, por vezes, não responder satisfatoriamente aos tratamentos convencionais, novas opções estão sempre sendo estudadas para seu tratamento. Entre as possibilidades atuais, estão o uso de canabinoides, um grupo de derivados da *Cannabis sativa*, que já são utilizados para tratar outras afecções, como a epilepsia. Neste artigo, o uso do  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) no tratamento da dor crônica é revisado, enfatizando-se seu mecanismo de ação e as limitações apontadas pela literatura.

**Palavras chave:** canabinoides, *Cannabis sativa*, dor crônica, receptores de canabinoides

### Abstract

Chronic pain is a costly and clinically debilitating condition. It is prevalent worldwide and considered a biopsychosocial phenomenon. Chronic pain includes a wide variety of very heterogeneous clinical conditions, and it is the symptom that most commonly makes the patient seek for medical care. Since it is highly prevalent and, at times, it does not respond satisfactorily to conventional treatments, new options are always being studied for its treatment. Among the current possibilities is the use of cannabinoids, a group of derivatives of *Cannabis sativa*, which have already been used to treat other diseases such as epilepsy. In this article, the use of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) for the treatment of chronic pain is reviewed, emphasizing its mechanism of action as well as the limitations mentioned in the literature.

**Keywords:** cannabinoids, *Cannabis sativa*, chronic pain, cannabinoid receptors

---

1. Graduados em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO

2. Médico Neurocirurgião, Mestre e Docente do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO

E-mail do primeiro autor: marinadoles@hotmail.com

Recebido em 23/09/2016

Aceito, após revisão, em 25/10/2016

## Introdução

Os canabinoides fazem parte do grupo de compostos químicos que produzem seus efeitos por meio da ativação dos receptores canabinoides no cérebro.<sup>1</sup>A *Cannabis sativa*, planta da qual se derivam os canabinoides, vem sendo usada em medicina há séculos, havendo registros de seu uso desde a China antiga, passando pela Europa Napoleônica e a Inglaterra do século XIX.<sup>2,3</sup>No Brasil, há relatos de sua utilização desde o descobrimento, em 1500, e sua criminalização ocorreu a partir de 1920, durante o II Congresso do Ópio, em Genebra. Um dos aspectos mais importantes de seu uso medicinal envolve o tratamento da dor e das epilepsias.<sup>2,4</sup>Utilizada legalmente em países como Estados Unidos, Canadá, República Tcheca e Inglaterra com essa finalidade, ainda enfrenta grande resistência no Brasil, sendo liberada apenas em alguns casos mediante ações judiciais.<sup>1-4</sup>Dado que a dor é um problema de saúde pública mundial e a principal causa de procura por atendimento médico, são gastos muitos recursos todos os anos em pesquisas para o desenvolvimento de novos medicamentos para seu tratamento, uma vez que muitos pacientes se tornam refratários às medicações, sendo necessárias novas opções.<sup>3,5</sup>

## Método

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados LILACS e MEDLINE, em que foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol publicados entre 2005 e 2016. Como pré-requisito para a análise dos artigos, foram usados os seguintes descritores, nas três línguas: canabidiol; canabinoides; dor crônica; tratamento de dor crônica; receptores de canabinoides; sistema endocanabinoide; fitocannabinoides; *Cannabis* medicinal; tetrahydrocannabinol.

## Sistema canabinoide

Até a década de 1980, acreditava-se que os efeitos da *C. sativa* não eram mediados por receptores, pois, por serem os canabinoides estruturas muito lipofílicas, pensava-se que pudessem atravessar as membranas celulares do cérebro e provocar seus efeitos.<sup>2,6</sup>Entre 1988 e 1990, porém, a descoberta do primeiro receptor canabinoide proporcionou uma reviravolta nas pesquisas acerca do seu uso medicinal, o que levou à descoberta dos receptores canabinoides CB1 e CB2 e seus ligantes endógenos.<sup>1,3,6</sup>A partir disso, foi realizada uma análise mais criteriosa sobre seus efeitos no organismo e a modulação da dor, em especial a dor crônica.<sup>1,3,6,7</sup>

Os receptores canabinoides são receptores de membrana acoplados à proteína G (GPCR, do inglês *G protein-coupled receptor*). A ativação desses receptores

precipita uma reação em cadeia que inibe a enzima amplificadora adenilato ciclase, com consequente fechamento dos canais de cálcio, abertura dos canais de potássio e estimulação de proteínas quinases. Após essa interação, há decréscimo na liberação de neurotransmissores.<sup>2,7-13</sup>

Entre os receptores canabinoides, o CB1 é o mais abundante e expresso principalmente no sistema nervoso central (SNC), em áreas como córtex cerebral, hipocampo, gânglios da base, cerebelo e hipotálamo. O CB1 afeta funções cognitivas, dor e memória a curto prazo, coordenação motora e termorregulação. Por essas características, está intimamente ligado aos efeitos antinociceptivos dos canabinoides. Já o CB2 é mais encontrado em células relacionadas ao sistema imune.<sup>1,2,5,14</sup>

O  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol, os mais importantes componentes da *C. sativa*, têm forte efeito analgésico e antiepilético, respectivamente. Para o tratamento de dor crônica e neuropática, o THC é mais interessante, por ser responsável pela maior parte dos efeitos desta planta, incluindo os psicoativos.<sup>7</sup>

### **Mecanismo de ação dos canabinoides na dor**

O receptor CB1 está ligado a áreas como substância cinzenta periaqueductal, medula rostral ventromedial, corno dorsal da

medula espinhal e na periferia do SNC, zonas de transmissão e modulação da dor. Os receptores CB1, localizados na porção pré-sináptica dos axônios, estão envolvidos no mecanismo de modulação da dor, pois inibem o impulso nervoso da dor por supressão da adenilato ciclase, que desencadeia a reação mencionada anteriormente.<sup>1,5-9,15-18</sup>

### **Administração**

Em diferentes estudos foram desenvolvidas várias formas de administração do THC, tais como spray de mucosa oral e adesivos. Entretanto, a forma mais eficaz até o momento é inalada, seja na forma de cigarros ou em vaporizadores. Pela inalação, obtém-se o máximo de efeitos do THC, sendo preconizada a dose máxima de 400mg de medicamento (contendo 9% de THC) dividida em quatro inalações ao dia. No caso da apresentação oral, a dose diária deve ser de 1g, visto que sua absorção é 2,5 vezes menor do que a inalada.<sup>1,2,3,17,19-21</sup>

### **Indicações**

São recomendados como primeira linha de tratamento da dor crônica os gabapentinoides, os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos de recaptação da serotonina. Os analgésicos opioides são recomendados como tratamento de segunda linha para dor moderada a grave.<sup>22</sup> O uso de canabinoides demonstra ter efeito benéfico e

está indicado como terceira linha de tratamento para pacientes com dor neuropática severa, a qual interfere em suas funções diárias, bem como para aqueles com baixa resposta ao uso de tratamentos convencionais, com medicamentos da primeira e segunda linhas de tratamento, ou que apresentem baixa tolerabilidade aos seus efeitos colaterais.<sup>1,3,19,20,23</sup> O uso de canabinoides é indicado no tratamento de dores crônicas de diversas etiologias, sendo as mais comuns as dores neuropáticas associadas a diabetes, vírus da imunodeficiência humana (HIV)/AIDS, esclerose múltipla, artrite reumatoide severa, fibromialgia, dores de origem oncológica, pós-traumas ou pós-cirúrgicas e neuropatias periféricas.<sup>24</sup>

### **Contraindicações**

O uso de canabinoides tem suas contraindicações bem definidas, sendo desaconselhada para pacientes menores de 25 anos, pois seu uso em pessoas muito jovens predispõe a risco aumentado de transtornos psicossociais, como ideação suicida, uso de drogas ilícitas e prejuízo da função cognitiva a longo prazo.<sup>25,26</sup> Estudos observacionais realizados na Suécia, Nova Zelândia, Holanda e Alemanha demonstraram associação consistente entre o uso dos canabinoides e a ocorrência de episódios de psicose persistente em pacientes com histórico de psicose ou história de psicose em parentes de primeiro

grau.<sup>25-27</sup> Também são contraindicados para pacientes com histórico de uso recreativo de *C. sativa* e, nestes casos, deve-se encaminhar o paciente para tratamento da dependência.<sup>25</sup> Em pacientes com histórico de abuso de substâncias ou outras drogas psicoativas, em decorrência da predisposição em desenvolver desordens de abuso dessas substâncias, a terapia com canabinoides também é contraindicada.<sup>25,26</sup>

O uso de canabinoides pode liberar catecolaminas, causando vasoconstrição e taquicardia. Em pacientes com doenças cardiovasculares, como angina e arritmia, e naqueles com doenças cerebrovasculares, devem ser usados com precaução. Seu uso não é recomendado para gestantes pelo risco de malformação do feto. Ainda deve ser prescrito com cautela em pacientes com desordens de humor ou ansiedade, tabagistas, etilistas crônicos ou com histórico de abuso de benzodiazepínicos, opioides ou outras drogas sedativas.<sup>3,19,20</sup>

### **Efeitos colaterais**

O espectro de efeitos colaterais do uso de canabinoides é vasto e pode ser dividido em efeitos desejáveis e indesejáveis. Dentro do primeiro grupo encontram-se os efeitos ansiolíticos, diminuição da percepção dolorosa, ação anticonvulsivante e antiemética, estimulação do apetite em pacientes inapetentes, melhora do sono,

diminuição da espasticidade com aumento do relaxamento do tônus muscular e controle do glaucoma com redução da pressão intraocular. No segundo grupo estão taquicardia, hipertensão, despertares noturnos, diminuição da capacidade cognitiva, da concentração e da memória, ansiedade, psicose, alucinações, depressão e apatia.<sup>2,3,7,19,26,28</sup> Alguns estudos também sugerem efeitos positivos de canabinoides para controlar sintomas da síndrome de Tourette, da disfunção vesical em pacientes com esclerose múltipla e da discinesia induzida pela levodopa, utilizada no tratamento da doença de Parkinson.<sup>3,7,13,29</sup>

Embora o uso medicinal de *C. sativa* possa levar à ocorrência de efeitos colaterais de ordem psíquica, estes são mais discretos do que os experimentados com seu uso recreativo, visto que para este último são inalados cerca de 1 g a 3g de *C. sativa*, enquanto a dosagem medicinal é restrita a, no máximo, 1g/dia. Não há relatos de overdose por *C. sativa*, uma vez que há quantidade baixa de receptores no tronco cerebral, o que torna o risco de depressão cardiorrespiratória ínfimo.<sup>2,3,19,30</sup>

## Discussão

Dor é definida como experiência sensitiva e emocional desagradável, associada a lesões reais ou potenciais dos tecidos. Como essa experiência é individual e subjetiva, pacientes diferentes podem ter respostas

diferentes ao mesmo estímulo. A percepção de dor não é um fenômeno simples, mas sim multidimensional, e sua cronicidade fica caracterizada quando ocorre de maneira ininterrupta por um período maior do que 3 meses.<sup>11,31</sup> A dor crônica é o motivo mais prevalente de procura de atendimento médico no mundo, sendo bilhões de dólares gastos em seu combate todos os anos.<sup>1,5,11,31,32</sup> Sua prevalência é de 1% a 2% e as opções de tratamento são limitadas.<sup>24</sup>

Muito embora o uso de *C. sativa* tenha eficácia comprovada no tratamento da dor e seja descrito desde o terceiro milênio a.C., seu uso medicinal foi discriminado nas décadas de 1970 e 1980.<sup>4,24</sup> Porém, a descoberta de receptores canabinoides, presentes no SNC, e do sistema endocanabinoide e sua associação com as vias de transmissão da dor, tornou o uso de *C. sativa* uma alternativa aos tratamentos convencionais. Em estudo de revisão no qual foram analisados 30 artigos randomizados, ficou demonstrado que em 25 deles houve resposta analgésica significativa para o uso de canabinoides.<sup>33</sup> Além disso, outros estudos também demonstraram melhoria significativa de problemas secundários, como insônia, rigidez muscular e espasticidade.<sup>33,34</sup> O uso de canabinoides também mostrou resultado satisfatório quando comparado ao placebo.<sup>35-38</sup> Portanto, proibir seu uso significa privar pacientes de potencial

melhoria de qualidade de vida proporcionada pelo tratamento.

A descoberta dos receptores endocanabinoides CB1 e CB2 permitiu a elucidação do modo de atuação de *C. sativa* no mecanismo da dor. O CB1, receptor mais relacionado às vias de dor, quando ativado, bloqueia as vias de transmissão da dor através dos canais dependentes de voltagem. A ligação dos derivados de *C. sativa*, em especial o THC, com o sistema de identificação da dor evidencia que o tema não é apenas político-social, mas permeia a esfera científica, pois a dose e a forma de administração adequadas são benéficas para pacientes que apresentaram falha terapêutica com o uso de terapias convencionais.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) retirou o canabidiol da lista de substâncias proibidas em 2015 e, em sua mais recente resolução, autoriza a prescrição e a importação de medicamentos e produtos com THC e/ou canabidiol.<sup>39</sup> A decisão da ANVISA deve ser vista como uma grande vitória, mas os medicamentos foram liberados apenas para o tratamento de epilepsia refratária e devem ser importados em caráter de excepcionalidade por pessoa física, para uso próprio e sob prescrição médica.

Alguns países já legalizaram o uso medicinal de *C. sativa*, inclusive para o tratamento da dor, tendo sido o Uruguai o

primeiro deles na América do Sul. Outros países como Holanda, Espanha, Canadá e alguns estados dos Estados Unidos têm legislações específicas para o plantio e o uso de *C. sativa*.

### Conclusão

Os tratamentos clínicos disponíveis atualmente são insuficientes para o controle da dor crônica refratária. Nesse contexto, torna-se necessário o desenvolvimento de novos medicamentos para ampliar as possibilidades terapêuticas. Em concordância com os artigos revisados, o uso de *C. sativa* e seus derivados, os canabinoides, constitui uma terapia antálgica promissora.

### Referências

1. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(4):e0022.
2. Bonfá L, Vinagre RCO, Figueiredo NV. Cannabinoids in chronic pain and palliative care. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008; 58(3):267-79.
3. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109(29-30):495-501.
4. Carlini EA. A história da maconha no Brasil. *J Bras Psiquiatr*. 2006; 55(4):314-7.
5. Lau BK, Vaughan CW. Targeting the endogenous cannabinoid system to treat

- neuropathic pain. *Front Pharmacol.* 2014; 5:1-4.
6. Alves AO, Spaniol B, Linden R. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. *Rev Psiqu Clin.* 2012; 39(4):142-8.
  7. Brucki SMD, Frota NA, Schestatsky P, et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015; 73(4):371-4.
  8. Sailler S, Schmitz K, Jäger E, et al. Regulation of circulating endocannabinoids associated with cancer and metastases in mice and humans. *Oncoscience.* 2014; 1(4):272-82.
  9. Berger D, Gadotti VM, Petrov RR, Chapman K, Diaz P, Zamponi GW. NMP-7 inhibits chronic inflammatory and neuropathic pain via block of Cav3.2 T-type calcium channels and activation of CB2 receptors. *Mol Pain.* 2014; 10:77.
  10. Kapur BM, Lala PK, Shaw JLV. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clin Biochem.* 2014; 47(13-14):1169-87.
  11. Dellaroza MSG, Furuya RK, Cabrera MAS, et al. Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade. *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 54(1):36-41.
  12. Godoy-Matos AF, Guedes EP, Souza LL, Valério CM. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(2):390-9.
  13. Turcotte D., Doupe M., Torabi M., et al. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med.* 2015; 16(1):149-59.
  14. Petrov RR, Knight L, Chen SR, et al. Mastering tricyclic ring systems for desirable functional cannabinoid activity. *Eur J Med Chem.* 2013; 69:881-907.
  15. Ulugöl A. The endocannabinoid system as a potential therapeutic target for pain modulation. *Balkan Med J.* 2014;31(2):115-20.
  16. Honório KM, Arroio A, Silva ABF. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Quím Nova.* 2006; 29(2):318-25.
  17. Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012; 367(1607):3353-63.
  18. Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL, Frey II WH. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Mol Pain.* 2010; 6:16.
  19. Kahan M, Srivastava A, Spithoff S, Bromley L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain preliminary recommendations. *Can Fam Physician.* 2014; 60(12):1083-90.

20. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328-35.
21. Mercolini L, Musenga A, Comin I, Baccini C, Conti M, Raggi MA. Determination of plasma and urine levels of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and its main metabolite by liquid chromatography after solid-phase extraction. *J Pharm Biomed Anal.* 2008; 47(1):156-63.
22. Wilsey B., Marcotte T, Tsodikov A, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain.* 2008; 9(6):506-21.
23. Hama AT, Pearson JP, Sagen J. Effects of repeated dosing with mechanistically distinct antinociceptive ligands in a rat model of neuropathic spinal cord injury pain. *Pharmacol Res Perspect.* 2014; 2(2):e00034.
24. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. 2010; 182(14):E694-701.
25. College of Family Physicians of Canada. Authorizing dried cannabis for chronic pain or anxiety: preliminary guidance from the College of Family Physicians of Canada. Mississauga: College of Family Physicians of Canada; 2014. [acesso em 5 abr. 2016]. Disponível em: [https://www.cfpc.ca/uploadedFiles/Resource/\\_PDFs/Authorizing%20Dried%20Cannabis%20for%20Chronic%20Pain%20or%20Anxiety.pdf](https://www.cfpc.ca/uploadedFiles/Resource/_PDFs/Authorizing%20Dried%20Cannabis%20for%20Chronic%20Pain%20or%20Anxiety.pdf)
26. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 2014; 370(23):2219-27.
27. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry.* 2008; 7(2):68-71.
28. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: medical implications. *Ann Med.* 2016; 48(3):128-41.
29. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct;* 2006; 17(6): 636-41.
30. Cooper ZD, Comer SD, Haney M. Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38(10):1984-92.
31. Siqueira JTT, Annes AH. Quando a dor se torna uma doença em si. Mirandópolis: Esfera Científica; 2013. [acesso em 10 abr. 2016]. Disponível em: [http://sbed.go.mk.com.br/sites/arquivos/downloads/01\\_quandoadorsetorna.pdf](http://sbed.go.mk.com.br/sites/arquivos/downloads/01_quandoadorsetorna.pdf)



32. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(1):245-59.
33. Lynch ME. Cannabinoids in the management of chronic pain: a front line clinical perspective. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2015. [ahead of print] [acesso em 25 mar. 2016]. Disponível em: [http://www.degruyter.com/dg/viewarticle.fullcontentlink:pdfeventlink/\\$002fj\\$002fjbcpp.ahead-of-print\\$002fjbcpp-2015-0059\\$002fjbcpp-2015-0059.pdf/jbcpp-2015-0059.pdf?t:ac=j\\$002fjbcpp.ahead-of-print\\$002fjbcpp-2015-0059\\$002fjbcpp-2015-0059.xml](http://www.degruyter.com/dg/viewarticle.fullcontentlink:pdfeventlink/$002fj$002fjbcpp.ahead-of-print$002fjbcpp-2015-0059$002fjbcpp-2015-0059.pdf/jbcpp-2015-0059.pdf?t:ac=j$002fjbcpp.ahead-of-print$002fjbcpp-2015-0059$002fjbcpp-2015-0059.xml)
34. Hornby AP, Sharma M, Stegman B. Standardized natural product cannabis in pain management and observations at a Canadian compassion society: a case report. *Cases J.* 2009; 2:7487.
35. Issa MA, Narang S, Jamison RN, et al. The subjective psychoactive effects of oral dronabinol studied in a randomized, controlled crossover clinical trial for pain. *Clin J Pain.* 2014; 30(6):472-8.
36. Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician.* 2015; 61(8):e372-81.
37. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain.* 2014; 18(7):999-1012.
38. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34(3):672-80.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº 66, de 18 de março de 2016. *Diário Oficial União.* 54(seção 1):28. [acesso em 7 abr 2016]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ca877e004c1cfcfea649f629f3404e01/49+-+RDC+n+66-2016.pdf?MOD=AJPERES>