

USO DE CANNABINÓIDES PARA O MANEJO DA DOR CRÔNICA

Diego Luiz Andrade Corrêa¹, Brenda Jenyffer Lima de Sousa², Ítalo Ferreira da Silva³, Larissa Evellyn Soares Silva⁴; Paulo Luiz de Sá Junior⁵; Pamela Maria Moreira Fonseca⁶

1. Estudante do curso de Enfermagem; e-mail: diegolacorr@gmail.com
2. Estudante do curso de Enfermagem; e-mail: brendasousa17@hotmail.com
3. Estudante do curso de Enfermagem; e-mail: italofeitoza0202@gmail.com
4. Estudante do curso de Enfermagem; e-mail: larissa.evellyne@yahoo.com.br
5. Professor da Universidade Mogi das Cruzes; e-mail: paulsaj2001@yahoo.com.br
6. Professora da Universidade Mogi das Cruzes; e-mail: pamel.enf@hotmail.com

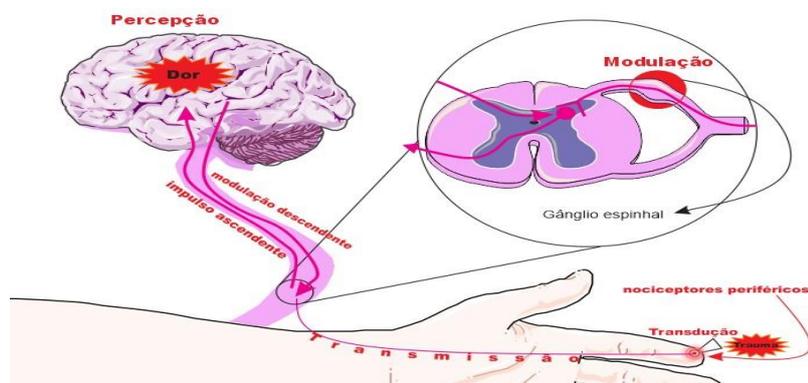
Área do conhecimento: **Enfermagem e Farmácia**

Palavras-chaves: Cannabis; endocannabinóides; nociceção, antinociceção.

INTRODUÇÃO

A dor é considerada o quinto sinal vital, que interfere na qualidade de vida do paciente e na sua capacidade funcional, tornando assim um problema de saúde pública. O surgimento de doenças crônicas começam a ocorrer com o avanço da idade, podendo desencadear quadros de dores agudas, que se caracterizam pelo surgimento de dor recente, transitória e com a finalidade de alerta sobre uma possível doença ou injúria ao organismo, tendo uma duração menor que 12 semanas, geralmente evoluindo para um estágio de cronicização, sendo caracterizada após a décima segunda semana com as queixas algícas. A “nociceção”, é um termo criado em 1900 por Sherrington, que foi desenvolvido a partir dos reflexos nociceptivos e a percepção da dor. Os processos da nociceção são caracterizados pelas seguintes etapas: transdução (lesão ou trauma periférico que irá enviar impulsos elétricos através dos nervos nociceptivos), transmissão (reorganização da lesão pós-nervosa dos aferentes nociceptivos), modulação (processamento da medula espinhal e vias especializadas (relacionadas no cérebro que determina um quadro similar à dor)) e o último que é a chegada no cérebro, a “percepção” da dor (Figura 1).

Figura 1: Mecanismo de nociceção



A dor afeta 15% da população mundial e nos Estados Unidos afeta cerca de 30%, na comunidade japonesa abrange 45,2%. A maior prevalência é nos idosos, com uma margem de 48% a 83% em todo mundo. No Brasil, temos 51,44% de afetados com este sintoma, podendo ou não estar associada a alguma outra patologia, evidenciando um problema de saúde pública. Previamente foi evidenciada a utilização da *Cannabis sativa* (CS) para fins terapêuticos em diversas culturas. A planta era utilizada no século 19 para o tratamento da

dor, espasmos, asma, distúrbios do sono, depressão e perda de apetite, na Europa. Esta droga acabou caindo em desuso, já que os cientistas não compreendiam na íntegra seu mecanismo de ação.

OBJETIVO

Apresentar a potencialidade antinociceptiva dos ativos da *Cannabis sativa* por meio de uma revisão bibliográfica.

METODOLOGIA

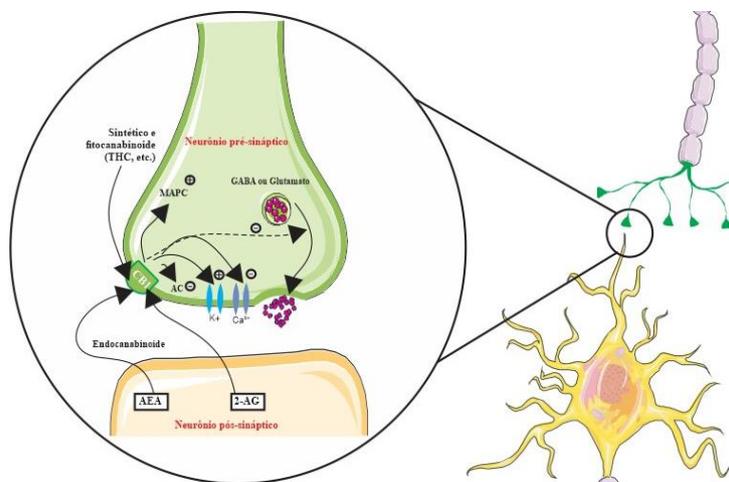
Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, com caráter qualitativo com a finalidade de elucidar o fenômeno estudado através de envolvimento e reflexão sobre os fatos, fundamentado por meio de embasamento teórico e atualizado. Os dados foram coletados por meio de consultas em bases de dados, como a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed (*National Library of Medicine*) e sites, sendo totalizado um total de 43 materiais, sendo 2 sites e 41 artigos científicos, sendo distribuídos nas plataformas de dados. Sendo utilizado como descritores: cannabis; THC or tetrahydrocannabinol; canabinoides and endocannabinoides; CBD or cannabidiol; dor or pain; nocicepção; antinocicepção or analgesia ou analgesic. A partir destes descritores foi realizado o cruzamento de descritores nas bases de dados e utilizando os critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

- **Sistema canabinóide e seus receptores**

A anandamida e 2-AG são recrutados durante a lesão tecidual para fornecer uma primeira resposta aos sinais nociceptivos. Assim, compreender a função dos canabinóides endógenos ajuda a explicar a eficácia dos canabinóides exógenos, como os encontrados na planta cannabis, no tratamento da dor. Os endocannabinóides são produzidos pelos tecidos neurais (ou não neurais) lesionados, por meio de suas vias bioquímicas, com a finalidade de reduzir a sensibilização e a inflamação, pela ativação de receptores canabinóides. A AEA pode seguir como um mensageiro autócrino ou parácrino, podendo interagir com a enzima hidrolase de amida de ácidos graxo (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH), que irá hidrolisar a anandamida em ácido araquidônico e tanolamina, ou podendo interagir com a COX-2 e se transformar em prostamidas pro-alérgicas. Os receptores CB1 presentes em terminais aferentes pré-sinápticos, neurônios supra espinhais eferentes e terminais de neurônios intrínsecos certamente apresentam entre suas funções a antinocicepção a nível medular. Contudo os receptores CB2 são menos estudados, porém efetuam um papel parecido, pelo menos na antinocicepção. Os neurotransmissores clássicos (exemplo: GABA), seguem um processo onde são sintetizados nos terminais pré-sinápticos e armazenados em vesículas, para posteriormente serem liberados para a fenda sináptica após um influxo de cálcio, seguindo por um processo de captação e degradação, para finalizarem seus efeitos. Enquanto os canabinóides, são sintetizados (sob demanda do organismo) nos terminais pós-sinápticos (não são armazenados) após um influxo de cálcio e a ativação da fosfolipase, convertendo fosfolípidos em endocannabinóides e seguindo o processo identificado na figura 2. Os endocannabinóides são liberados após sua ativação, para atuarem em um processo chamado de neurotransmissão retrógrada. Os receptores estão localizados na membrana celular, o aumento do cálcio dentro das células faz com que os fitocannabinóides, endocannabinóides e canabinóides sintéticos se liguem ao centro de ação do receptor, após essa união acontece diversas reações intracelulares, como a inibição da adenilato ciclase, abertura de canais de potássio, diminuindo a transmissão de sinais e o fechamento dos canais de cálcio (gerando a analgesia), que gera uma atenuação na liberação de neurotransmissores, conforme figura 2 sobre o CB1.

Figura 2: Mecanismo de transmissão do receptor CB1



Legenda: AC, adenilato ciclase; AEA, anandamida; 2-AG, 2-araquidonilglicerol; CB1, receptor canabinoide 1; GABA, ácido gama-aminobutírico; MAPC, mitose ativada pela proteína cinase; THC. Adaptado de: ULUGÖL, 2014.

- **Uso da *Cannabis sativa* no manejo das dores crônicas**

O potencial farmacológico da Cannabis tem sido investigado atualmente, uma vez que seus efeitos sobre a dor crônica, espasticidade (relacionada a esclerose múltipla), transtorno de estresse pós-traumático ao câncer e epilepsia já é bem documentado. Nos Estados Unidos já foi implantado o programa chamado “*Medical Cannabis Programs*” (MCPs) com foco em dores crônicas e para pacientes que não conseguem ser tratados com fármacos convencionais. A maconha e seus derivados possuem a capacidade de bloquear ou inibir a transmissão dos impulsos nociceptivos em diversos níveis, por meio da ativação do CB1 a nível cerebral e medular, além dos neurônios sensoriais periféricos (AVELLO *et al.*, 2017). O THC e o CBD apresentam capacidades antieméticas, analgésicas e estimulantes do apetite, maior potencial antinociceptivo (analgésico) quando combinados, do que quando utilizado isoladamente, sendo essa terapia, uma proposta plausível ao manejo da dor em pacientes com dor oncológica avançada, na qual não é amenizada ao uso do opioides fortes. Segundo ANDREAE e colaboradores (2015) a cannabis inalada proporciona efeitos benéficos a curto prazo para o manejo da dor neuropática crônica (dano nos nervos sensoriais ou espinhais que enviam impulsos nociceptivos imprecisos), proporcionando aos pacientes uma redução da dor em 30%, porém no mesmo estudo não foi possível evidenciar os benefícios e riscos a longo prazo em âmbito comunitário. Analisando que quando se elimina 90% da dor de um paciente, ainda resta 10%, onde acaba sendo 100% de dor, ou seja, qualquer grau de dor, ainda é uma dor. SHARON e colaboradores (2018) realizaram um estudo com 50 especialistas em dor em Israel, 95% destes prescrevem a cannabis para o tratamento de dores crônicas, 63% responderam que a eficácia da cannabis é de moderada a alta no manejo das dores crônicas intratável, enquanto apenas 2 (5%) responderam que a planta é significativamente prejudicial. Ao perguntar sobre os efeitos colaterais, 56% destes afirmam que se encontra apenas efeitos colaterais leves ou sem efeito, 81% dos entrevistados sentem que não foram treinados para o uso da cannabis em suas especializações.

CONCLUSÃO

A dor é um efeito individual, então cada paciente terá uma experiência frente o que sente e nós, profissionais da saúde, não podemos menosprezar a dor do outro. Temos que intervir na dor até que esta não exista ou não deixar o paciente senti-la. Assim entende-se que toda dor, ainda é dor, não importando sua classificação. A utilização de canabinóides para o tratamento das dores crônicas é evidenciado pelos estudos com sua atuação nas fibras C, atuando no bloqueio de estímulos nociceptivos centrais e periféricos, e em outros quadros sintomáticos. O processo antinociceptivo é mais abordado em estudos com o receptor canabinóide tipo 1, porém acredita-se que o receptor tipo 2 empenhe funções parecidas neste processo. O sistema canabinóide foi descoberto recentemente e já se sabe muitas de suas funções no organismo, conclui-se que este tem um papel fundamental no alívio das dores crônicas e quando este sistema está em falha, promove uma série de complicações ao organismo, o que é conhecido hoje por síndrome de deficiência do sistema endocanabinóide, também havendo a necessidade de novos estudos para sua total elucidação.

REFERÊNCIAS

BRITCH, S. C. Cannabidiol- Δ 9-tetrahydrocannabinol interactions on acute pain and locomotor activity. *Drug Alcohol Depend.* v. 175, p. 187-197, 2017.

CROFFORD, L. J. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association.* v. 126, p. 167-183, 2015.

ULUGÖL, A. The Endocannabinoid System as a Potential Therapeutic Target for Pain Modulation. *Balkan Med J.* v. 31, p. 115-20, 2014.

HILL KP, PALASTRO MD, JOHNSON B et al. Cannabis and pain: a clinical review, *Cannabis and Cannabinoid Research*, v.2, n.1, p. 96–104, 2017.

JOHNSON, J.R.; BURNELL-NUGENT M.; LOSSIGNOL, D. 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. *J Pain*

Symptom Manage. v. 39, n. 2, p. 167-179, 2010.

KOVIC, S. V; SREBRO, D; VUJOVIC, K. S. et al. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front. Pharmacol.* v. 9 p. 1259, 2018.