

Neuropatias e o uso de canabinoides como estratégia terapêutica

Neuropathies and the use of cannabinoids as a therapeutic strategy

Helena Wohlers Sabo¹, Ana Gabriela Baptista²

DOI 10.5935/2595-0118.20230012-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A neuropatia dolorosa tem prevalência estimada em toda a população em torno de 7% a 10%, pode ter diversas etiologias e requer cuidado integrado. O cuidado desses pacientes costuma ser desafiador, pois a maioria deles não obtém resultados satisfatórios com os fármacos disponíveis para manejo da dor que, muitas vezes, são incapacitantes, além das comorbidades associadas, como distúrbios do sono e alterações de humor. A maioria dos fármacos utilizados atualmente para o tratamento da dor neuropática (DN) apresenta diversos efeitos adversos, o que dificulta a adesão ao tratamento e impossibilita atingir as doses que seriam indicadas para o manejo adequado. Diante desse cenário, estudos estão sendo feitos visando o sistema endocanabinoide presente no corpo humano, que tem capacidade de modular a dor, sono e distúrbios do humor, entre outros benefícios. Fármacos como os fitocanabinoides, principalmente com as moléculas canabidiol (CBD) e tetrahydrocanabidiol (THC), têm sido estudados com potencial significativo para o tratamento da neuropatia dolorosa. Esta revisão teve o objetivo de descrever os mecanismos prováveis de ação dos canabinoides na DN e os resultados obtidos até o momento com a utilização dessas moléculas.

CONTEÚDO: Este estudo é uma revisão narrativa da literatura. Os dados foram analisados utilizando as bases de dados *National Library of Medicine* (NCBI), *Google* acadêmico, Medline e configurações de bases científicas pela LILACS e *Web of Science* em

uma busca temporal entre 2004 e 2022. Foram contabilizados 45 artigos.

CONCLUSÃO: O THC modula os efeitos opioides na dor neuropática. Esta atuação é associada com efeito farmacocinético e foi demonstrada por imagens cerebrais. Esta atuação significativa pode ser associada com sítios alvo específicos e atuantes primários com relação ao Δ -9-THC e sua ligação a receptores associados à analgesia. Entretanto, mais estudos com este componente ou associado a pequenas variações canabinoides são necessários para afirmar a sua atuação na dor neuropática.

Descritores: Canabidiol, Canabinoides, Cannabis, Dor.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Prevalence of painful neuropathy is around 7%-10% in the entire population, also, it may have different histories and require integrated care. Challenges for patient care are concerning, most of them have not achieved satisfactory results with drugs for pain management, which are often disabling, in addition to associated comorbidities such as sleep disorders and mood swings. Most of the drugs currently being used for neuropathic pain (NP) have several adverse effects, which hinders adherence to treatment and makes it impossible to reach the doses that would be indicated for proper management. Given this scenario, studies are being done aiming at the endocannabinoid system present in the human body with the ability to modulate pain, sleep, and mood disorders, among other benefits. Drugs such as phytocannabinoids, mainly the molecules cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabidiol (THC), have been studied with significant potential for the treatment of painful neuropathy. This review aimed to describe the probable mechanisms of action of cannabinoids in NP and the results obtained so far with the use of these molecules.

CONTENTS: This study is a narrative review of the literature. Data were analyzed using the databases National Library of Medicine (NCBI), Academic Google, Medline and scientific database configurations by LILACS and Web of Science in a temporal search between 2004 and 2022. A total of 45 articles were counted.

CONCLUSION: THC modulates opioid effects in neuropathic pain. This is associated with a pharmacokinetic effect and has also been demonstrated by brain imaging. This significant performance can be associated with specific target sites and primary actors regarding Δ -9-THC and its binding to receptors associated with analgesia. Also, further studies with this component or associated with small cannabinoid variations are necessary to certify its role in neuropathic pain.

Keywords: Cannabidiol, Cannabinoids, Cannabis, Pain.

Helena Wohlers Sabo – <https://orcid.org/0000-0002-6903-5557>;

Ana Gabriela Baptista – <https://orcid.org/0000-0002-4888-0030>.

1. Hospital Brasil Santo André, Hospital São Luiz, Departamento de Neurofisiologia Clínica, Santo André, SP, Brasil.

2. Hospital Israelita Albert Einstein, Terapia Canabinoide P&D de Produtos Fitoterápicos, São Paulo, SP, Brasil.

DESTAQUES

- O Δ -9-THC possui papel em destaque no manejo da dor.
- O THC parece atuar na farmacodinâmica e apresenta janela terapêutica na dor neuropática.
- O sistema endocanabinoide é diferenciado de outros tratamentos devido ao fato de ter locais específicos de atuação canabinoide naturalmente no corpo humano.
- O THC como componente possui perspectivas elevadas no manejo da dor em relação aos tratamentos convencionais.

Apresentado em 01 de junho de 2022.

Aceito para publicação em 06 de março de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Correspondência para:

Helena Wohlers Sabo

E-mail: helenaws39@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

INTRODUÇÃO

Cannabis sativa (CS) e suas versatilidades por meio da sua apropriação de derivados de fitocanabinoides e canabinoides vêm sendo recomendada por condições clínicas diversas há muitos séculos¹⁻⁵. No que se refere ao manejo de dor, historicamente, as duas classes terapêuticas derivadas de vegetais e fármacos são comumente utilizadas: opioides e anti-inflamatórios⁶.

Nesse sentido, o uso de fitocanabinoides é de ampla aplicação⁷. O dronabinol é usado para tratamento da perda de apetite, náuseas, vômitos e na dor neuropática (DN), principalmente em condições envolvidas com a esclerose múltipla⁸. Além disso, foi utilizado em outras condições como dor não oncológica crônica e em outras doenças como fibromialgia⁹, alodínia⁸ e dor crônica do plexo braquial¹⁰, promovendo alívio da dor.

Apesar de informações relevantes sobre os efeitos dos canabinoides no tratamento da dor, poucas informações foram contabilizadas em relação ao seu real efeito sobre a dor e, principalmente, se estes reduzem a progressão de opioides sintéticos. Com isso, o objetivo principal deste trabalho foi apresentar a terapêutica dos canabinoides na perspectiva da dor.

CONTEÚDO

O desenho deste estudo foi envolvido estruturalmente como um artigo de revisão do tipo narrativa, como uma forma apropriada para descrever e discutir o desenvolvimento dos canabinoides na comunidade terapêutica de neuropatias sob um ponto de vista contextual. De acordo com os autores¹¹, a estrutura desta pesquisa ocorreu em seis etapas: (1) explanação e (2) importância desta revisão, (3) busca literária, (4) referencial teórico, (5) apresentação de níveis de evidência e (6) pontos conclusivos importantes na ênfase do objetivo proposto. Sobre a etapa 3, foram definidos alguns critérios, como a investigação em uma apresentação bibliográfica por meio de artigos científicos publicados em revistas científicas nacionais e internacionais, as quais informam sobre o contexto de DN e ação dos canabinoides. Bases científicas de qualidade foram acessadas de acordo com as plataformas da *National Library of Medicine* (NCBI), Google acadêmico, Medline, configurações de bases científicas pela LILACS e *Web of Science* e uma busca temporal entre os anos de 2004 a 2022. Para a pesquisa, utilizaram-se os descritores, divididos em buscas, apresentadas na tabela 1.

Na avaliação das três diferentes buscas, como três estratégias principais utilizando descritores e descritores booleanos, obteve-se um total de 102 artigos. Esta etapa estratégica ocorreu no período de abril a maio de 2022. Os critérios de inclusão foram filtrados inicialmente pelo título do artigo e *abstract*, após esta primeira filtragem, os artigos selecionados foram acessados de forma "*Full-text*" e/ou de forma íntegra. Alguns critérios de exclusão foram utilizados na filtragem em que contabilizam: (1) os que não possuíam metodologia esclarecida, (2) aqueles que não apresentaram o tema de fitocanabinoides e DN e aqueles que delimitaram-se a publicações em anos anteriores a 2011, com a finalidade de limitar os estudos mais recentes (pelo menos 10 anos até 2022), entretanto, para essa finalidade, foram considerados alguns artigos de anos anteriores a 2011 por serem artigos eleitos com grande relevância na comunidade científica e/ou conhecidos como "padrão-ouro".

Tabela 1. Descritores utilizados para busca bibliográfica

Busca 1
((<i>cannabidiol</i>) OR (<i>cannabis</i>) OR (<i>cannabinoids</i>) OR (<i>tetrahydrocannabinol</i>) OR (<i>THC</i>) OR (<i>CBD</i>) OR (<i>terpenes</i>) OR (<i>canabidiol</i>) OR (<i>Cannabis sativa</i>) AND (<i>review</i> [Filter]) AND (((<i>neuropathy</i>) OR (<i>pain neuropathy</i>) OR (<i>pain neuropathy</i>) OR (<i>hyperalgesia</i>) OR (<i>neuropathic pain</i>) OR (<i>small fiber neuropathy</i>) OR (<i>peripheral neuropathic pain</i>) OR (<i>small fiber pathology</i>) OR (<i>polyneuropathy</i>) OR (<i>burning pain</i>) AND (<i>review</i>))) = 24 artigos
Busca 2
((("Neuropathy") OR ("Neuropathies") OR ("Neuropath*") OR ("Neuropathic Pain") AND ("Dronabinol") OR ("Cannabidiol") OR ("CBD") OR ("THC") OR ("delta-9-tetra-hidrocanabinol") OR ("Cannabis")) → <i>Human/EC</i> = 41 artigos
Busca 3
((("Neuropathic Pain") AND ("Dronabinol") OR ("Cannabidiol") OR ("CBD") OR ("THC") OR ("delta-9-tetra-hidrocanabinol") OR ("Cannabis")) → <i>Human/EC</i> = 37 artigos

Após a coleta de artigos e dados relevantes, foi realizada uma análise e interpretação e os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel 2010 a fim da exposição da ação dos canabinoides no contexto da neuropatia.

NEUROPATIA DOLOROSA

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a DN ocorre como uma consequência direta de uma doença ou lesão que afete o sistema somatossensorial¹². Dados da literatura reportam ocorrência de DN em 7% a 10% da população geral^{12,13}, sendo que 15% das pessoas que sofrem de dor têm DN. Nos diabéticos, o número corresponde ao dobro da população geral (16%)¹⁴. Nos idosos, a prevalência estimada pode chegar até 32%¹⁵ e 40%-80% dos pacientes com câncer vão desenvolver DN após tratamento com quimioterapia após 3 a 6 meses de tratamento¹⁶.

O diagnóstico de DN é baseado em, pelos menos, três itens: 1. tipo de dor e sintomas subjetivos, 2. sinais clínicos objetivos de disfunção nervosa ou testes laboratoriais que demonstrem as alterações e 3. resposta positiva a um tratamento com fármacos eficazes para tratamento de DN¹⁴.

As DN são alterações dos interneurônios inibitórios e sistemas de controle descendentes e que são responsáveis pelo desequilíbrio entre inibição descendente e excitação vistos ao nível dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal¹⁷.

Pacientes com DN geralmente expressam sensações de dor espontânea, o que é indicativo de atividade das fibras aferentes nociceptivas na ausência de um estímulo conhecido (alodínia). Essas descargas ectópicas podem ter origem em diversas partes do nervo lesionado, como o gânglio da raiz dorsal, o axônio, os terminais nervosos, ou um neuroma formado após a lesão. Aparentemente, nervos próximos dos lesionados e que estão preservados podem gerar descargas ectópicas como um resultado da transmissão efática¹⁸.

O estímulo doloroso periférico é processado para central entrando na medula espinhal e excitando os neurônios de segunda ordem através do glutamato, peptídeos, como substância P, e peptídeos relacionados a gene da calcitonina (CGRP). Os neurônios de segunda ordem projetam informações sobre a intensidade e a modalidade

dos estímulos dolorosos via tálamo para regiões como córtex somatossensorial, cíngulo e insular e recebem estímulos inibitórios vindos do bulbo e da substância cinzenta periaquedutal¹³.

Após a lesão nervosa, mediadores inflamatórios como CGRP e substância P promovem aumento da permeabilidade vascular. Isso resulta em edema localizado e aumento da exposição do nervo a prostaglandinas, bradicininas, citocinas e fatores de crescimento que são liberados dos terminais nervosos danificados e pelas células ao redor. A exposição a esses mediadores inflamatórios aumenta a sensibilidade neuronal química e mecânica no local da lesão e no corno posterior da medula, assim como a medula em si, este gerando sensibilização central e promovendo manutenção da DN¹⁸.

Alterações na expressão do canal vaniloide (transient receptor potential-1 - TRPV-1) foram observadas em nervos lesionados e fibras C próximas, o que poderia levar à despolarização e atividade espontânea desencadeadas por flutuações de temperatura normal do corpo. O estado emocional e associações de memória com a dor tem papel importante. Vias serotoninérgicas, dopaminérgicas, noradrenérgicas, glicinérgicas e GABAérgicas originam-se em vários centros supraespinhais e se projetam para o corno posterior da medula e modulam a sinalização nociceptiva. Na dor crônica, a disfunção dessas vias modulatórias leva a redução da inibição e pode potencializar a sinalização nociceptiva¹⁸.

A DN pode ser consequência de lesões do sistema nervoso central (SNC) ou periférico (SNP), como a neuropatia por diabetes *mellitus*, pós-herpética, doenças degenerativas da medula espinhal, radiculopatias, câncer, quimioterapia, acidente vascular cerebral (AVC), amputação (dor do membro fantasma), deficiência vitamínica, álcool ou vírus da imunodeficiência humana¹⁹.

Além disso, quando há prejuízo somente das fibras finas, também devem ser consideradas doenças autoimunes, variantes de canalopatias dos canais de sódio, toxicidade por B6, disfunção renal, hepática ou da tireoide, drogas e toxinas e causas idiopáticas^{13,18}, além de causas hereditárias. Nas neuropatias periféricas, as fibras que carregam a informação de dor e temperatura são as fibras pouco mielinizadas (A delta) ou amielinizadas (fibras C), chamadas fibras finas¹⁸. Pode haver concomitância com o acometimento das fibras grossas, mielinizadas, que carregam as informações de sensibilidade profunda e motricidade. Após uma lesão neurológica, há alterações em relação aos canais iônicos, tanto na região proximal (aumento da atividade do canal de sódio) quanto distal (aumento da atividade do canal de cálcio) do nervo lesado, com uma perda de canais de potássio¹⁸.

Os canais TRP são uma família de canais não seletivos de permeabilidade de cátions, que traduzem estímulos extracelulares em respostas neuronais agudas e crônicas via influxo de cálcio. O TRPA, TRPV e TRPM são modulados pelos endocanabinoides. Há evidências que a disfunção desses canais poderia contribuir para a DN na diabetes⁶. Em relação às fibras finas, os principais canais iônicos envolvidos são os canais de Na²⁺ voltagem-dependentes²⁰.

Tratamentos atuais

O tratamento é baseado em identificar causas reversíveis e promover controle dos sintomas¹⁵. No entanto, há diversas limitações, principalmente aos efeitos adversos dos fármacos disponíveis, com alta taxa de intolerância, além da refratariedade dos sintomas. Na primeira linha de tratamento farmacológico, estão os moduladores

de canais de cálcio (gabapentina e a pregabalina)¹⁵. Os principais efeitos adversos incluem sedação, tontura, ataxia, distúrbios visuais, alteração cognitiva e edema periférico²¹.

A segunda linha de tratamento engloba os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina) e os inibidores duais da recaptação de norepinefrina e serotonina (venlafaxina e duloxetine)¹⁹. Os principais efeitos adversos são náuseas, constipação, hiperidrose, palpitações, boca seca, hipertensão, alterações cognitivas e interações farmacológicas, com risco de desenvolver uma síndrome serotoninérgica²². Na terceira linha, encontram-se os opioides e os fármacos tópicos, como o *patch* de capsaicina a 8% ou creme e *patch* de lidocaína a 4% ou 5%²³.

Outros tratamentos incluem o ácido alfa lipoico, mais usado na neuropatia diabética e os principais efeitos adversos são náuseas e vômitos¹⁵.

Recentemente, os canabinoides têm se tornado cada vez mais prescritos e podem ser uma boa opção para o tratamento das DN, com número crescente de estudos.

Neuropatia e canabinoides

O sistema endocanabinoide consiste de ligantes lipofílicos, principalmente o 2 arachidonoylglycerol (2-AG) e a anandamida (AEA)^{16,24}. É um sistema de neuromodulação que pode agir para modular a dor e processos inflamatórios mediados pelo sistema imunológico¹⁸. Os dois principais alvos da ação desses endocanabinoides são os receptores CB-1 (receptor 1) e o CB-2 (receptor 2)²⁵. Ambos são encontrados na membrana pré-sináptica dos neurônios no SNC e periférico, com o CB-1 sendo mais concentrado que o CB-2 no SNC. Já no SNP, há distribuição nos tecidos periféricos e nas diferentes células, principalmente células de defesa²⁵.

O CB-1 pode ser encontrado em numerosos órgãos, tanto centrais quanto periféricos, como baço, pulmão, timo e coração²⁵, predomina no SNC, em regiões responsáveis pela modulação da dor, como a substância cinzenta periaquedutal no mesencéfalo, substância gelatinosa do corno posterior da medula, núcleo ventroposterolateral do tálamo, bulbo rostral ventromedial, córtex, hipocampo e amígdala^{18,26-28}. A localização pré-sináptica dos receptores CB1 permitem que os canabinoides modulem a liberação de neurotransmissores como dopamina, Noradrenalina, glutamato, GABA, serotonina e acetilcolina²⁹.

As moléculas endógenas AEA e 2-AG são metabolizadas pelas enzimas FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) e MAGL (Monoacylglycerol Lipase), respectivamente. As duas aminas reduzem os níveis dos endocanabinoides, levando à inibição da atividade de sinalização nos receptores CB-1 e CB-2. O CBD age como um inibidor da FAAH^{18,25}, com potencial efeito antinociceptivo em estudos pré-clínicos e em modelos animais^{18,30}. Os efeitos adversos da ativação dos receptores CB1 são desafiadores, apesar da analgesia, pois podem gerar sedação, comportamentos psicóticos, dependência e comprometimento cognitivo³⁰.

Os receptores CB2 predominam em células do sistema hematopoiético, incluindo o sistema imunológico, como macrófagos, células dendríticas e células T na periferia ou microglia no SNC^{25,31,32}. Estudos pré-clínicos mostram que o receptor CB2 tem um papel importante em levar a resposta neuroimune até a coluna dorsal da medula espinhal durante a DN, assim como potencial de reduzir comprometimento motor em doenças neurodegenerativas^{19,33}.

Os receptores CB2 parecem contribuir para a analgesia ao suprimir a liberação de mediadores inflamatórios nas células próximas aos terminais nervosos nociceptivos e bloquear a transdução da sinalização de dor para o SNC³³. Além da interação com receptores CB1 e CB2, os canabinoides também interagem com receptores μ (μ), (5-hidroxitriptamina- 5HT1A), vaniloide (TRPV1) e GRP55^{12,34}. Os receptores 5HT1A são parte da sinalização da via da serotonina, envolvida na regulação do humor, apetite e sono. Os receptores TRPV1 estão envolvidos na sinalização de dor nos neurônios e os receptores GPR55 são encontrados no gânglio da raiz dorsal da medula espinhal, apesar de a via fisiológica detalhada não ter sido identificada ainda. Os fitocanabinoides (THC e CBD) também interagem com os receptores do sistema endocanabinoide. O THC tem afinidades semelhantes ao 2-AG, sendo um agonista do CB-1, CB-2 e GPR55. Também realiza uma neuromodulação e imunomodulação, provavelmente responsável pelos efeitos psicoativos e analgésicos. No entanto, o CBD é antagonista dos receptores CB-1, CB-2 e GPR55, mas um agonista do TRPV1 e do 5HT1A. Ao contrário do THC, o CBD tem se mostrado com efeitos antipsicóticos, ansiolíticos e anti-inflamatórios¹⁹.

Os fitocanabinoides mais descritos são o THC, CBD, mas também o canabinol (CBN), o canabigerol (CBG) e o canabicromeno (CBC)^{6,18,19}. O THC é um análogo químico da N-arachidonylethanolamina e o efeito se dá primariamente pela ativação dos receptores CB1 e CB2, principalmente do CB1. Os maiores efeitos adversos são disfunção cognitiva, perda da sedimentação da memória de curta duração e efeitos psicoativos²⁴.

Já o CBD é um agonista fraco dos receptores CB1, mas age como agonista parcial em algumas vias de sinalização dos receptores CB2²⁴, com efeito sedativo, anti-inflamatório, anticonvulsivante e antipsicótico. O CBN (canabinol) faz modulação do receptor CB2 e tem pouca afinidade para CB1 em comparação com o THC. O CBC (canabicromeno) é um dos principais canabinoides e parece não ter afinidade aos receptores CB1 e CB2. Possui efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos por meio da inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) e de prostaglandinas³⁵.

O CBG (canabigerol) é o fitocanabinoide precursor do THC, CBD e CBC e só é produzido em traços na cannabis. Tem pouca afinidade pelos receptores CB, mas tem capacidade de reduzir dor, eritema e inflamação pela inibição periférica da enzima lipo-oxigenase e pela ativação central do receptor alfa-2-adrenérgico. Também tem efeito antidepressivo por ser um potente inibidor da absorção da anandamida, assim como um antagonista moderado 5-HT1a^{36,37}. O CBG ativa receptores alfa 2-adrenoreceptor e interage com outros subtipos, como o TPRV, além dos receptores CB1 e CB2 (este principalmente) e possui ação anti-inflamatória apesar de estudos ainda serem insuficientes. Há novas tentativas de compostos sintéticos semelhantes ao CBG em estudo em ratos e *in vitro*²⁴. A complexidade das interações dos canabinoides e seus receptores *in vivo* podem levar a efeitos sinérgicos, o que tem sido descrito como “efeito entourage”²⁵.

DISCUSSÃO

A DN é conhecida como um tipo de dor ocasionada por uma lesão ou doença no sistema nervoso somatossensorial, as condutas em si, atualmente, consideram o indivíduo como um todo³⁸. O manejo

da DN é composto por dois protocolos como uma forma escalonada que inclui anti-inflamatórios, analgésicos, opioides e fármacos adjuvantes e, no caso de dores crônicas neuropáticas, é seguido o tratamento com antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos^{26,37}.

É conhecido que a DN é associada com problemas no SNC, entretanto, o fenômeno da dor crônica está presente na DN e entra em contradição com a dor aguda neuropática, a qual é um espectro mais conhecido quando comparado com a dor crônica neuropática e por muitas vezes, pode influenciar em tomadas de decisão como o diagnóstico³⁹, em que a relevância de definições entre estes diferentes tipos de dor pode auxiliar em níveis de evidência no manejo da DN. Há um compasso entre diferentes oscilações na DN na região que abrange o núcleo espinhal do trigêmeo, com características de homogeneidade regional com dispersão local da atividade neural mediada via ativação de astrócitos, em que a análise de mecanismos neuronais em níveis de disseminação corporal por auxiliar em definições do desenvolvimento e/ou manutenção da DN⁴⁰.

Sucintamente, a DN é aquela que persiste por mais de três meses e, quando ocorre lesão tecidual que é demonstrável, como exemplos se tem a osteoartrose, artrite reumatoide, fraturas e rigidez muscular. Por outro lado, a DN é conhecida como uma forma debilitante da dor crônica, é decorrente de danos ao SNC ou SNP, caracterizada por dor espontânea em momentos que há ausência de qualquer tipo de estímulo. Nesta situação, ocorre sensação de dormência, agulhadas e queimação, ocasionadas, geralmente, por doenças como câncer, diabetes, fármacos como quimioterápicos, distúrbios imunológicos e traumas físicos²⁷. Diversas aplicações terapêuticas dos canabinoides foram relatadas durante anos, como anti-inflamatórias, relaxantes musculares, indicações para glaucoma e analgésicas^{14,28,12,28,30}.

Estudos sugerem que o THC pode auxiliar no aumento do efeito analgésico de opioides, atuando em receptores opioides *delta* e *kappa* e também na síntese e liberação de opioides endógenos. Além disso, a administração aguda de agonistas dos receptores CB1 resulta em ações como catalepsia, hipotermia, diminuição da atividade motora e analgesia³¹. Investigações da farmacologia da utilização dos canabinoides vêm sendo indicadas em sítios de ação analgésica, principalmente na medula espinhal, no cérebro e nas áreas periféricas, referentes principalmente sobre a DN^{32,33,35,41} e sistêmica³⁶.

Os locais de ação analgésica são um dos pontos mais evidentes da atuação canabinoide⁴², inicialmente, pelo fato da natureza básica biológica dos locais dos receptores CB1 e CB2 em sítios espinhais, supraespinhais e locais periféricos em que a atuação analgésica dos canabinoides é restrita periféricamente em agonistas CB₁R e CB₂R, ou inibidores do catabolismo endocanabinoide. Recaptação e modulação de outros sítios não alvos de CB₁R e CB₂R, além de atuação na neurotransmissão pré-sináptica e recaptação neuropeptídica são algumas das características que atribuem a eficácia da atuação analgésica dos canabinoides⁴².

Dentre todas as doenças associadas à dor, observa-se que há maior prevalência da associação de canabinoides no tratamento da esclerose múltipla (EM)^{34,41}. Em um estudo¹⁶, houve a atuação de canabinoides, principalmente na forma de inalação em contexto em que a quimioterapia induz a neuropatia periférica e situações em que o nervo sensorial bem como déficits motores são evidenciados, há pouca ou limitada ação terapêutica medicinal para estes casos. Com isso, foram observadas algumas atuações antinociceptivas de

ambos canabinoides (THC e CBD) em estudos experimentais com a atuação de fármacos como a cisplatina, oxaliplatina, vincristine e paclitaxel. Em um estudo clínico relevante apresentado neste estudo, houve uma redução da intensidade da dor acima de 50% utilizando *spray* na oromucosa em uma miligramagem de 2.5 a 120 mg de Δ -9-THC e 2.5 a 120 mg de CBD.

No estudo⁴³, ainda de acordo com a atuação em reabilitação, especificamente com quadro de esclerose múltipla, lesão medular, lesão do plexo braquial e amputação do membro devido a neurofibromatose, foi realizado este estudo preliminar para investigar se canabinoides podem tratar os sintomas neurogênicos intratáveis. Cada atuação farmacológica consistiu na aplicação de *spray*, que continha 2,5 mg de CBD/THC/24 horas em um período de 7 dias⁴³.

Nesse contexto, a solução foi associada ao alívio da dor atribuído aos canabinoides THC e CBD e o extrato de cannabis em sua atuação sinérgica melhoraram o controle da bexiga, espasmos musculares e espasticidade.

Já o estudo³⁴ revelou que o dronabinol (dose de 2.5mg aumentada a cada 5 dias e doses entre 7,5 e 15 mg, durante 16 semanas de aplicação) possui efeitos sedativos, anti-inflamatórios, ansiolíticos e analgésicos e estes foram significativos em pacientes com quadro de esclerose múltipla (EM). Alguns resultados do uso de canabinoides em indivíduos com EM são controversos^{32,44}.

Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com desenho transversal³⁶, foram aplicadas diferentes doses como diferentes grupos, divididos em: doses médias de THC (3,53% de Δ -9-THC) e doses baixas (1,29% de Δ -9-THC) e grupo controle no tratamento em DN central e periférica prevalente em 39 pacientes, que obtiveram redução de 30% da intensidade de dor por cannabis vaporizada. Nos casos de dor neuropática periférica, o estudo⁸ recrutou 303 pacientes com DN periférica associada a alodinia (alteração com que se sente a dor), em torno de 128 pacientes que foram tratados com *spray* composto de THC/CBD e, de acordo com aplicação de questionário, 30% destes pacientes com até 24 aplicações diárias obtiveram resposta significativa à adesão ao tratamento com canabinoides

Os autores³⁵ avaliaram 60 pacientes com dor ocasionada por neuropatia diabética em forma de estudo randomizado, duplo-cego, transversal e controlado por placebo e avaliaram a resposta analgésica após aplicação de doses de THC (4% e 7%) via aerossóis. Ainda sobre esta avaliação, uma janela terapêutica foi avaliada no sentido de investigação farmacocinética da cannabis, uma amostra de sangue foi coletada para ensaio de plasma de THC total em 0, 15, 30, 45, 60, 150 e 240 minutos objetivando análises secundárias, contempladas por associações entre intensidade da dor, comprometimento cognitivo e níveis plasmáticos de THC. Foi observado que há estudos afirmativos na relação entre níveis plasmáticos de THC e a dose de THC, confirmado por este mesmo estudo, como principal resultado, mostrando que a janela terapêutica neste caso de dor em diabetes é dentre 16 ng/mL e 31 ng/mL em níveis de THC no plasma. Já no estudo³⁷, 27 pacientes receberam inalação única de Δ -9-THC na concentração de 0,5 mg, mostraram redução da dor crônica, a qual manteve-se estável por 150 minutos, e também houve estabilidade na farmacodinâmica em níveis plasmáticos de THC. O THC parece ser o principal componente atuante na dor e com algumas variações com o CBD.

A fim de relacionar a atividade cerebral e dor e os possíveis efeitos do THC, os autores⁴⁵ correlacionaram a analgesia produzida pelo efeito do THC com uma redução da conectividade funcional do cérebro, especificamente no córtex cingulado anterior e do córtex sensorio-motor, atribuindo teorias gráficas que representam uma redução da interatividade (*network*) conectiva em áreas que envolvem o processamento da dor^{32,45}. Contudo, mais estudos acerca da interação dos canabinoides e seus respectivos efeitos na dor e seus diversos tipos são necessárias.

CONCLUSÃO

A neuropatia dolorosa é uma doença de manejo desafiador. Os fármacos disponíveis geralmente são insuficientes para o controle da dor e dos sintomas associados, tanto pelo controle nociceptivo ineficaz quando utilizadas doses adequadas, quanto pelos efeitos adversos que limitam atingir essas doses. Os canabinoides têm um potencial para tratamento tanto da dor quanto dos sintomas associados, melhorando sono e distúrbios do humor. A dificuldade atual se concentra nas diversas vias de administração, falta de padronização de concentrações e pouco tempo de acompanhamento nos estudos clínicos, com número de participantes reduzidos. Mais estudos são necessários, porém já se tem um aliado disponível para o tratamento da neuropatia dolorosa.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Helena Wohlers Sabo

Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição

Ana Gabriela Baptista

Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição

REFERÊNCIAS

- Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(1):65-75.
- Cao C, Li Y, Liu H, Bai G, Mayl J, Lin X, Sutherland K, Nabar N, Cai J. The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(3):973-84.
- Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkai S, Haskó G, Liaudet L, Drel VR, Obrosova IG, Pacher P. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H610-9.
- Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Hausteiner M, Borchert P, Schmuhl E, Linnebacher M, Hinz B. Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J*. 2012;26(4):1535-48.
- Yao I, Stein ES, Maggio N. Cannabinoids, hippocampal excitability and efficacy for the treatment of epilepsy. *Pharmacol Ther*. 2019;202(1):32-9.
- Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms. *Pain*. 2020;161(Suppl 1):S65-S86.
- Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans—the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012;5(5):529-52.
- Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, Ehler E. 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.
- Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-73.
- Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain*. 2004;112(3):299-306.
- Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*. 2019;4(1):2-8.
- Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(5):400-11.
- Gross F, Üçeyler N. Mechanisms of small nerve fiber pathology. *Neurosci Lett*. 2020;15;737:135316.

14. Hansson GK. Neuropathic pain: definition, diagnostic criteria, clinical phenomenology, and differential diagnostic issues. *Pain*. 2008;2008.
15. Pedowitz EJ, Abrams RMC, Simpson DM. Management of neuropathic pain in the geriatric population. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(2):361-76.
16. Blanton HL, Brelsfoard J, DeTurk N, Pruitt K, Narasimhan M, Morgan DJ, Guindon J. Cannabinoids: current and future options to treat chronic and chemotherapy-induced neuropathic pain. *Drugs*. 2019;79(9):969-95.
17. Knezevic NN, Jovanovic F, Candido KD, Knezevic I. Oral pharmacotherapeutics for the management of peripheral neuropathic pain conditions – a review of clinical trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(18):2231-48.
18. Lee G, Grovey B, Furnish T, Wallace M. Medical cannabis for neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(1):8.
19. Kogan NM, Lavi Y, Topping LM, Williams RO, McCann FE, Yekhtin Z, Feldmann M, Gallily R MRN. Novel CBG derivatives can reduce inflammation, pain, and obesity. *Molecules*. 2021;26:5601.
20. Sopacia M, Hoelijmakers JGJ, Merkies ISJ, Lauria G, Waxman SG FC. Small fibre neuropathy: expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(1):19-23.
21. Alles SRA, Cain SM, Snutch TP. Pregabalin as a pain therapeutic: beyond calcium channels. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:83.
22. Cipriani A. Review: selective serotonin reuptake inhibitors as effective as tricyclic antidepressants for major depression, and may have fewer adverse effects. *Evid Based Ment Health*. 2003;6(4):117.
23. Yeh CM, Ruan T, Lin YJ, Hsu TH. Activation of cannabinoid CB1 receptors suppresses the ROS-induced hypersensitivity of rat vagal lung C-fiber afferents. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016 Oct;40:22-9.
24. O'Hearn S, Diaz P, Wan BA, DeAngelis C, Lao N, Malek L, Chow E, Blake A. Modulating the endocannabinoid pathway as treatment for peripheral neuropathic pain: a selected review of preclinical studies. *Ann Palliat Med*. 2017;6(Suppl 2):S209-S214.
25. Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*. 2016;157(Suppl 1):S23-S32.
26. Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*. 2017;158(Suppl 1):S11-8.
27. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD, Evers S, First M, Giambardino MA, Hansson P, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Nurmiikko T, Perrot S, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham MC, Schug S, Simpson DM, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ, Barke A, Rief W, Treede RD; Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9.
28. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther*. 2012;133(1):79-97.
29. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(5):400-11.
30. Morera-Herreras T, Miguez C, Aristieta A, Ruiz-Ortega JA, Ugedo L. Endocannabinoid modulation of dopaminergic motor circuits. *Front Pharmacol*. 2012;3:110.
31. Syed YY, McKeage K, Scott LJ. Delta-9-Tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex®): A review of its Use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. *Drugs*. 2014;74(5):563-78.
32. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, Ratcliffe S. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(4):984-97.
33. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: A pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(10):840-8.
34. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler EM, Werner G, Abramov-Sommariava D. Dronabinol is a safe long-term treatment option for neuropathic pain patients. *Eur Neurol*. 2017;78(5-6):320-9.
35. Wallace MS, Marcotte TD, Atkinson JH, Padovano HT, Bonn-Miller M. A secondary analysis from a randomized trial on the effect of plasma tetrahydrocannabinol levels on pain reduction in painful diabetic peripheral neuropathy. *J Pain*. 2020;21(11-12):1175-86.
36. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013;14(2):136-48.
37. Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfson S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, Hayon Y, Eisenberg E. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2020;24(8):1505-16.
38. Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr*. 2018;41(3):60-3.
39. Sadler A, Wilson J, Colvin L. Acute and chronic neuropathic pain in the hospital setting: use of screening tools. *Clin J Pain*. 2013;29(6):507-11.
40. Alshelh Z, Di Pietro F, Youssef AM, Reeves JM, Macey PM, Vickers ER, Peck CC, Murray GM, Henderson LA. Chronic neuropathic pain: it's about the rhythm. *J Neurosci*. 2016;36(3):1008-18.
41. Russo M, Naro A, Leo A, Sessa E, D'Aleo G, Bramanti P, Calabrò RS. Evaluating Sativex® in neuropathic pain management: a clinical and neurophysiological assessment in multiple sclerosis. *Pain Med*. 2016;17(6):1145-54.
42. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. *Adv Pharmacol*. 2017;80:437-475.
43. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003;17(1):21-9.
44. Hansen JS, Hansen RM, Petersen T, Gustavsen S, Oturai AB, Sellebjerg F, Sædder EA, Kasch H, Rasmussen PV, Finnerup NB, Svendsen KB. The effect of cannabis-based medicine on neuropathic pain and spasticity in patients with multiple sclerosis and spinal cord injury: study protocol of a national multicenter double-blinded, placebo-controlled trial. *Brain Sci*. 2021;11(9):1212.
45. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hendler T, Jacob G, Sharon H. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018;91(14):e1285-e1294.