

USO TERAPÊUTICO DE CANABINÓIDES NA ESCLEROSE MÚLTIPLA *THERAPEUTIC USE OF CANNABINOIDS IN MULTIPLE SCLEROSIS*

RABELO, Andressa Q.¹; GOMES, Washington P. ¹; KOHN, Luciana K².

¹Graduando do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco; ² Professora Orientadora do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco

andressa.rabelo@live.com

RESUMO. A *Esclerose Múltipla* (EM) consiste em uma doença neurológica, autoimune, inflamatória e crônica. É causada por reações autoimunes que provocam inflamação e a destruição das células da glia do tipo oligodendrócito e consequente desmielinização da bainha de mielina dos neurônios, causando lesões cerebrais e medulares com perda de substância branca. Existem três classificações de EM e não existe cura para nenhuma delas. Os tratamentos farmacológicos existentes buscam diminuir o avanço da doença, reduzindo a atividade inflamatória e a ocorrência dos surtos que são gerados pelas lesões, assim contribuindo para a redução do acúmulo de incapacidade durante a vida do paciente. Além disso, existem tratamentos paliativos para outros sintomas da doença, como a dor neuropática crônica e aguda, abordadas nesse trabalho. O tratamento é realizado com medicamentos das classes terapêuticas de antiespásticos, relaxantes musculares e benzodiazepínicos, mas nem todos os pacientes tem uma resposta eficaz nesse uso e novas medidas estão sendo utilizadas. Recentemente, os medicamentos a base dos compostos canabinóides tetrahydrocannabinol e canabidiol, obtidos da planta *Cannabis sativa* (L.) Small & Cronq., estão sendo utilizados para tratamento da dor. O objetivo deste trabalho é a elucidação do tratamento farmacológico da dor na EM com canabinóides, abordando as vantagens desse uso na melhora dos sintomas dos pacientes portadores da doença. Portanto, salienta-se que este novo tratamento foi comprovado cientificamente como sendo uma alternativa promissora e eficaz para aqueles pacientes que não respondem ao tratamento convencional, assim as pesquisas devem continuar contribuindo para o reconhecimento da segurança e eficácia dos canabinóides.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Inflamação. *Cannabis sativa*. Canabinóides. Canabidiol. Tetrahydrocannabinol.

ABSTRACT. Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory, neurological, and chronic disease. It is caused by autoimmune and inflammatory reactions that cause the destruction of glial cells of the oligodendrocytes type and consequent demyelination of the myelin sheath of the neurons, causing brain and spinal cord lesions with loss of white matter. There are three MS classifications and there is no cure for any of them. The existing pharmacological treatments seek to reduce the disease progression, reducing the inflammatory activity and the occurrence of the outbreaks that are generated by the lesions, thus contributing to reduce the accumulation of disability during the patient's life. In addition, there are palliative treatments for other symptoms of the disease, such as chronic and acute neuropathic pain, contemplated in this study. The treatment is performed with drugs of therapeutic classes such as antispastics, muscle relaxants and benzodiazepines, but not all patients have an effective response to them and so, new approaches are being used. The drugs based on the cannabinoid compounds tetrahydrocannabinol and cannabidiol, obtained from the *Cannabis sativa* (L.) Small & Cronq. Plant, are being recently used for pain treatment. The objective of this study is

to elucidate the pharmacological treatment of pain in MS with cannabinoids, contemplating the advantages of this use in improving the symptoms of patients with the disease. It is concluded that this new treatment is a promising, effective and scientifically proven alternative for those who do not respond to conventional treatment, and it is also expected that new research and clinical trials may contribute to the recognition of the safety and efficacy of cannabinoids.

Keywords: Multiple Sclerosis. Inflammation. *Cannabis sativa*. Cannabinoids. Cannabidiol. Tetrahydrocannabinol.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, inflamatória, neurológica e crônica que provoca lesões cerebrais e medulares. É caracterizada pela imprevisibilidade de seu curso, devido episódios repetidos de disfunção neurológica com remissão variável (SANTOS; DIAS, 2007).

A causa ainda é desconhecida. A hipótese patogênica mais aceitável é que a EM seja uma associação complexa entre uma predisposição genética com fatores ambientais desconhecidos que origina uma resposta autoimune ao próprio sistema nervoso, resultando na destruição dos oligodendrócitos, que são células responsáveis pela formação e manutenção das bainhas de mielina, que estão presentes nos axônios dos neurônios do SNC e por este motivo, ocorre a desmielinização, ou seja, uma deterioração da mielina. Essa resposta ocasiona uma diminuição na condução dos impulsos nervosos e condiciona o aparecimento dos sintomas (GUERREIRO *et al.*, 2019).

Com a desmielinização, os pontos de inflamação causados pela resposta autoimune evoluem para uma esclerose, que é uma cicatriz causada pela perda dos oligodendrócitos e bainhas de mielina, não apresentando a mesma função do tecido original, com isso, há a perda da função tecidual em diversas regiões do tecido nervoso (ABEM, 2016).

A EM não tem cura e os tratamentos medicamentosos existentes buscam reduzir a atividade inflamatória e os surtos ao longo dos anos, contribuindo para a redução do acúmulo de incapacidade durante a vida do paciente (SANTOS, 2018).

Os medicamentos que visam reduzir a atividade do sistema imunológico, resultando em uma diminuição da agressão aos oligodendrócitos e bainhas de mielina são chamados de imunossupressores e imunomoduladores. Para redução das atividades inflamatórias, são utilizados os fármacos da classe de corticosteroides (SANTOS, 2018).

Além disso, em relação à dor causada pela decorrência da doença, existem tratamentos paliativos, entre eles o medicamento a base de tetrahydrocannabinol e canabidiol, compostos extraídos da planta *Cannabis sativa* (L.) Small & Cronq, que possuem ação sedativa no sistema nervoso central (RAIMUNDO; SOUZA, 2007).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão do tratamento farmacológico com base na utilização dos compostos canabinóides tetrahydrocannabinol e canabidiol, abordando as vantagens do uso dos mesmos na melhora dos sintomas dos pacientes portadores da doença.

METODOLOGIA

Foram realizadas pesquisas em plataformas online para consulta de artigos científicos nas bases de dados do SciELO e Google Acadêmico, sobre o uso dos derivados da *Cannabis sativa* no tratamento da Esclerose Múltipla. Também foram realizadas pesquisas em sites de

organizações regulamentadoras como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O trabalho em questão trata-se de um estudo descritivo, que inclui artigos relacionados ao uso de derivados da *Cannabis sativa* para fins terapêuticos, especialmente direcionados para tratamento de dor na EM, e foram excluídos aqueles que não priorizaram as aplicações terapêuticas desses derivados e/ou façam menção exclusivamente para seu uso recreativo. Foram priorizados os trabalhos publicados nos últimos 15 anos, no entanto, trabalhos relevantes publicados em anos anteriores também foram incluídos.

Para a realização das pesquisas em plataformas online foram utilizadas as seguintes palavras chaves: Esclerose Múltipla, Inflamação, *Cannabis sativa*, Canabinóides, Canabidiol e Tetrahydrocannabinol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, inflamatória, neurológica e crônica que ocorre quando as células de defesa atacam os oligodendrócitos e as bainhas de mielina dos neurônios do sistema nervoso central (SNC) provocando lesões cerebrais e medulares, por não distinguir antígenos do tecido saudável do organismo (SANTOS; DIAS, 2007).

O oligodendrócito é um tipo de célula da glia, responsável pela formação e manutenção das bainhas de mielina. Esta célula forma dobras múltiplas e em espiral em torno do axônio de maior diâmetro e ao conjunto dessas dobras múltiplas, denomina-se bainha de mielina e as fibras são chamadas de fibras nervosas mielínicas. Esta membrana formada por lipídios e proteínas é responsável pelo isolamento elétrico que aumenta a velocidade de propagação dos impulsos nervosos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Em uma doença autoimune como a EM, o sistema imunológico inicia uma agressão que destrói os oligodendrócitos e conseqüentemente as bainhas de mielina, resultando no comprometimento das funções do sistema nervoso. Pelo fato de comporem a substância branca e estarem presentes em todo o sistema nervoso central, os tipos de sintomas e ocorrência de surtos estão diretamente relacionados às regiões afetadas (VIDAL, 2012).

Com a desmielinização, ocorre um processo inflamatório que cronicamente resultará no acúmulo de incapacitações neurológicas. No local da inflamação, uma esclerose (cicatriz composta por tecido conjuntivo fibroso) é formada devido à morte dos oligodendrócitos e degradação das bainhas de mielina, fazendo com que o tecido atingido não apresente suas funções originais. Com isso, há uma perda de função tecidual em diversas regiões do tecido nervoso, ocasionando os surtos característicos da doença (OLIVEIRA; SOUZA, 1998).

A hipótese patogênica mais aceitável é que a EM seja uma associação complexa de uma predisposição genética associada a um fator ambiental, ambos desconhecidos, que originariam uma disfunção do sistema imunológico (GUERREIRO *et al.*, 2019).

Essa disfunção provoca uma reação autoimune, na qual são estabelecidas as células Linfócitos T autorreativos que, após um período de latência de 10-20 anos, seriam ativadas por um fator sistêmico ou local, também desconhecido. Uma vez ativadas, essas células são transportadas pela corrente sanguínea, passando seletivamente pela Barreira Hematoencefálica (BHE), chegando ao SNC, assim estas células de defesa reconhecem seus antígenos (mielina e oligodendrócitos), sendo iniciada a reação autoimune, com posterior reação inflamatória e condicionamento dos sintomas (MOREIRA *et al.*, 2000).

Os Linfócitos T reconhecem erroneamente a bainha de mielina e os oligodendrócitos como antígenos, iniciando uma resposta imune mediada por Linfócitos T CD4 auxiliares do tipo Th1 e Th17, ativando macrófagos que produzem citocinas potentes e indutores

inflamatórios, induzindo a infiltração celular e fagocitose dos antígenos, resultando na perda da substância branca, que é composta pelos axônios dos neurônios (MESQUITA *et al.*, 2010).

A EM não tem cura e pode se manifestar por diversos sintomas, como por exemplo: fadiga, cansaço, dores articulares intensas e dores musculares, alteração do equilíbrio e da coordenação motora, depressão, disfunção intestinal e da bexiga, e frequentemente evolui com a perda de capacidade física e cognitiva (ABEM, 2016).

Outro sintoma muito comum na EM é a ocorrência dos surtos, que é o aparecimento de sinais como: fraqueza, alterações na visão, problemas cognitivos e de coordenação motora (gera dificuldade na locomoção dos membros superiores e inferiores) e tontura/entorpecimento, que indicam a ocorrência de novas degradações no SNC, são causados quando ocorrem novas reações autoimunes no sistema nervoso central. A cada reação, a transmissão dos impulsos nervosos pelos neurônios é interrompida e há um conseqüente comprometimento da área atingida por essa interrupção, resultando nos surtos, que podem variar de intensidade, gravidade e sintomas. (ABEM, 2016).

Existem três tipos de EM, sendo:

Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR): É a forma mais comum da doença e manifesta-se por meio de surtos que podem durar 24 horas ou vários dias.

Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP): evolui sem surtos, mas com sintomas progressivos acumulativos e crônicos.

Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP): evolui com sintomas lentos e progressivos cronicamente em indivíduos que possuem a forma remitente-recorrente inicialmente. Pode evoluir com ganho de sintomas sem surto em geral após 20 anos de doença (ABEM, 2016).

Existe uma série de doenças inflamatórias e infecciosas que podem ter sintomas semelhantes aos da EM. Para diagnosticá-la, é necessário alinhar o conhecimento em neurologia, o histórico clínico do paciente e exames diagnósticos, sendo: Ressonância Magnética de crânio e coluna e o Líquor: o fluido que banha o SNC é retirado para análise de possíveis falhas na condução dos impulsos nervosos (ABEM, 2016).

Os tratamentos medicamentosos da EM buscam reduzir a atividade inflamatória e os surtos em resposta à desmielinização e interrupção da transmissão dos impulsos nervosos, contribuindo para a redução do acúmulo de incapacidade durante a vida do paciente (SANTOS, 2018).

São utilizadas no tratamento da doença as classes terapêuticas de medicamentos imunossupressores, imunomoduladores e corticoides (SANTOS, 2018).

Tratamentos Farmacológicos da Esclerose Múltipla

Os tratamentos farmacológicos existentes para tratamento da EM tem como objetivos principais: reduzir a frequência e gravidade dos surtos e respectivas sequelas, conseqüentes do aumento da incapacidade e prevenir e/ou atrasar a evolução para uma fase progressiva da doença (HORGA; TINTORÉ, 2011).

Mecanismo de ação dos principais fármacos utilizados no tratamento da EM

Interferon β

Utilizado como primeira linha de tratamento de todos os tipos de EM, o Interferon β (IFN- β) é um imunomodulador. Entre os resultados positivos estão: diminuição da atrofia cerebral, redução na taxa de surtos e no número de lesões durante a Ressonância Magnética (VIDAL, 2012).

O IFN- β reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias, ou seja, uma ação imunomoduladora. Promove apoptose de Linfócitos T autorreativos e inibe sua proliferação, enquanto as células *Natural Killer* (NK) têm suas atividades diminuídas e a produção de moléculas de adesão é inibida, além disso, induz a proliferação de células progenitoras dos oligodendrócitos (VIDAL, 2012).

Fingolimode

É um fármaco de via oral, considerado de primeira linha para o tratamento da EMRR. É um análogo sintético de miriocina, isolado do fungo *Isaria sinclairii*. Fingolimode é um análogo estrutural sintético da esfingosina 1-fosfato (lisofosfolípídeo natural), assim internaliza os receptores de esfingosina 1-fosfato, desta forma impedindo a saída dos linfócitos dos nódulos linfáticos e reduz as contagens destas células nas periferias. Também exerce efeitos neuroprotetores por meio do agonismo Esfingosina 1-Fosfato (S1P) nos neurônios, células da micróglia e oligodendrócitos (VIDAL, 2012).

Natalizumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado (anticorpo de um único clone de Linfócito B, procedente de espécies não humanas cujas sequências proteicas foram modificadas para aumentar a sua semelhança com os anticorpos produzidos naturalmente pelos humanos), antagonista do receptor da integrina $\alpha 4\beta 1$, com ação anti-*Very Late Antigen 4 Adhesion Molecule* (anti-VLA-4). Ele reduz a migração celular de linfócitos através da BHE e inibe o recrutamento de novas células imunitárias em direção ao tecido neuronal inflamado, desta forma reduz a formação de lesões de EM. O Natalizumabe bloqueia o VLA-4 fazendo com que a migração de leucócitos autorreativos por meio da BHE seja reduzida. A ligação do VLA-4 ao *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1) das *Antigen Presenting Cells* (APC's) também é impedida pelo Natalizumabe, fazendo com que a apresentação e ativação de linfócitos T na periferia seja reduzida (VIDAL, 2012).

Tratamento Farmacológico Sintomático da EM

Dor crônica e aguda

O sistema nociceptivo é responsável pela percepção da dor. A dor pode ser classificada de duas formas, como aguda, quando a duração da dor é limitada ou crônica, quando a duração é persistente. No momento da captação da dor, ocorre uma tradução do sinal pelo sistema sensorial e os sinais aferentes dos nociceptores são levados ao SNC por fibras sensoriais. Através da transdução, após o estímulo inicial, inicia-se o processo de nocicepção e dependendo do alcance do limiar, há a transmissão do estímulo através das fibras e em seguida ocorre sua modulação e a percepção da dor (SOUZA et al., 2019).

Aproximadamente 50% dos pacientes com EM sentem dor e espasticidade (aumento do tônus muscular, envolvendo hipertonia e hiper-reflexia, no momento da contração muscular,

causado por uma condição neurológica anormal) ou desconforto durante o curso da doença. Essas dores podem ser crônicas ou agudas, e estão entre os sintomas mais difíceis de se tratar (MACHADO *et al.*, 2012).

Na dor crônica, os músculos tornam-se fadigados pela utilização demasiada na compensação de outros músculos enfraquecidos, devido aos surtos ocorridos. Na dor aguda, pacientes com EM sentem dores lancinantes, que resultam de sinais nervosos provenientes de nervos com lesões causadas no cérebro e medula espinhal.

Descrevem-se três tipos de dor na EM:

- Dor musculoesquelética;
- Dor paroxística;
- Dor crônica neurogênica;

A dor musculoesquelética pode ocorrer devido à fraqueza muscular, espasticidade e desequilíbrio, sendo frequentemente vista nos quadris, pernas e braços, especialmente quando os músculos, tendões e ligamentos permanecem imóveis por algum tempo. Espasmos musculares ocorrem frequentemente durante o sono ou câibras, que podem ser graves e desconcertantes (MACHADO *et al.*, 2012).

Dores paroxísticas são vistas em 5-10% das pessoas com EM. A característica mais frequente é a dor facial.

A dor crônica neurogênica é a mais comum, afligindo as síndromes de dor na doença, de forma intratável. Esta dor é constante, em forma de perfurações, queimaduras ou formigamento intenso, que ocorrem geralmente nas pernas (MACHADO *et al.*, 2012).

Esses sintomas são tratados através de fármacos antiespásticos, relaxantes musculares e benzodiazepínicos (ABEM, 2016).

Mecanismos de ação dos fármacos utilizados no tratamento convencional da dor na EM

Baclofeno

É um fármaco antiespástico de ação medular utilizado no tratamento da espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla. O baclofeno deprime a transmissão do reflexo monossináptico e polissináptico através da estimulação agonista dos receptores GABA_B. Esta estimulação, por sua vez, inibe a liberação dos aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato), resultando na melhora da mobilidade do paciente, facilitando o gerenciamento das atividades diárias e fisioterapia. Também há uma melhoria no padrão de sono (devido à eliminação dos espasmos musculares dolorosos) e nas funções da bexiga e esfíncter (ANVISA, 2015).

Tizanidina

É um relaxante muscular esquelético que atua de forma central. O seu principal local de ação é a medula espinhal, onde evidências sugerem que, pela estimulação agonista de receptores alfa₂ pré-sinápticos, ocorre inibição da liberação de aminoácidos excitatórios que estimulam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). A transmissão do sinal polissináptico aos interneurônios espinhais, os quais são responsáveis pelo tônus muscular excessivo, é então inibida e o tônus muscular é reduzido (ANVISA, 2016).

Diazepam

É indicado como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por reflexo à patologia local, como inflamação ou trauma, espasticidade causada por lesões de neurônios motores e, também, para alívio da espasticidade na esclerose múltipla e lesões medulares, devido ao agonismo do ácido gama-aminobutírico (GABA), o mais importante inibidor da neurotransmissão no cérebro. Porém, pode ocorrer dependência e tolerância, sendo necessária a alternância de doses e/ou modificação da terapêutica. Os benzodiazepínicos são indicados apenas para distúrbios intensos, debilitantes ou para dores extremas (ANVISA, 2017).

Tratamento farmacológico não convencional da dor na EM

A terapia medicamentosa é frequentemente necessária, porém, os efeitos colaterais frequentemente limitam o seu uso. A maioria dos estudos de fármacos para dor e espasticidade na EM foram negativos, possivelmente pela ausência de resultados amplamente aceitáveis, especialmente nos casos de pacientes portadores desta doença. Há dados limitados quanto à efetividade de baclofeno, tizanidina e benzodiazepínicos. Todos eles parecem ser aproximadamente iguais nos seus efeitos terapêuticos, mas nenhum mostrou um benefício funcional nas dores neuropáticas (MACHADO et al., 2012).

Em casos que o paciente não responde ao tratamento convencional com os antiespásticos, relaxantes musculares ou benzodiazepínicos, há um novo tratamento farmacológico alternativo: medicamentos à base dos canabinóides tetrahydrocannabinol e canabidiol, obtidos da *Cannabis sativa*, para tratamento da dor e espasticidade na EM, devido sua ação sedativa no SNC (RAIMUNDO; SOUZA, 2007).

História da Cannabis sativa

Há aproximadamente dois mil e quinhentos anos a. C. curandeiros ancestrais asiáticos cultivavam a *Cannabis sativa* para utilizá-la como recurso terapêutico. Além disso, suas fibras eram utilizadas para fabricação de cordas, papéis, roupas, e o seu óleo era extraído para várias aplicações comerciais (SOUZA, 2019).

A vinda da *Cannabis sativa* ao Brasil ocorreu logo após sua descoberta, através dos escravos africanos, e seu uso era apenas para fins recreativos, uma vez que se desconhecia seu potencial terapêutico, que foi conhecido apenas na metade do século XIX. Na década de 1930, começou a proibição do uso da planta (SOUZA, 2019).

A *Cannabis sativa* é uma das drogas ilícitas mais utilizadas no mundo, embora em muitos países já seja legalizada. Apesar dessa imagem negativa, o seu uso medicinal vem aumentando. Seu metabolito principal que está relacionado com o seu efeito medicinal são os canabinóides, usados para tratamento e alívio de sintomas (SOUZA, 2019).

Características da Cannabis sativa

Cannabis sativa L. é uma herbácea pertencente à família *Cannabaceae*, comumente conhecida como maconha, cânhamo, marihuana ou mariguana. É uma planta dióica de quase 2

metros de altura, cujo sexo só se distingue após maturação e floração, possui folhas digitadas, flores, fibras e resinas (Figura 1) (SILVA; SARAIVA, 2019).

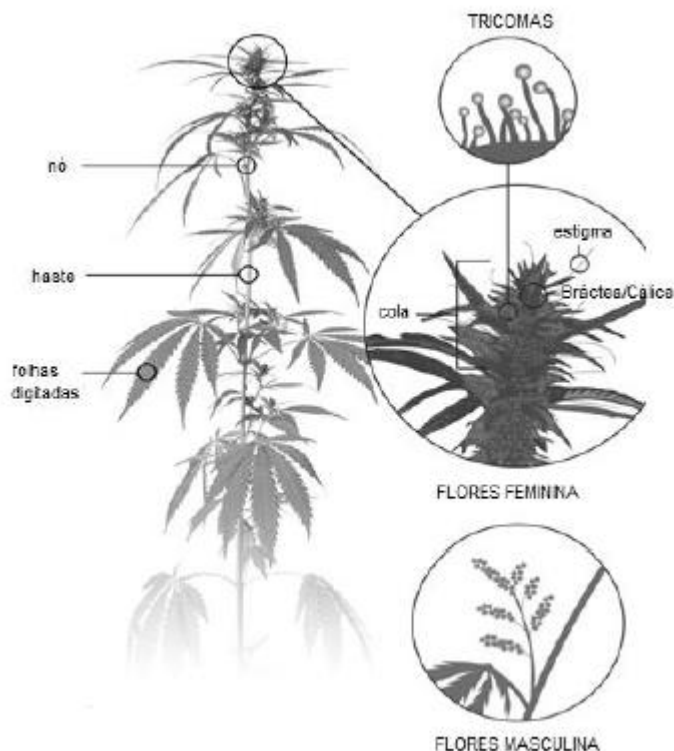


Figura 1 – Anatomia da *Cannabis sativa*. Fonte: SILVA; SARAIVA, 2019.

É amplamente cultivada em várias partes do mundo. Já foram identificados mais de 100 compostos a partir de suas glândulas de resina. Estes compostos são denominados como canabinóides. Os principais são: o canabidiol (CBD) e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2018).

Principais Canabinóides

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)

O Δ^9 -THC é o principal composto da *Cannabis sativa* e possui diversos efeitos farmacológicos, como: anestésico, analgésico e antiemético em pacientes com câncer e redução da pressão intraocular no glaucoma, porém apresenta propriedades psicoativas. Este atua na ativação dos receptores canabinóides e possui afinidade pelos receptores CB1 e CB2 (RANG; DALE, 2016).

Canabidiol (CBD)

Apresenta propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e ansiolíticas. Possui a habilidade de antagonizar efeitos psicoativos do Δ^9 -THC, fazendo com que mantenha suas propriedades farmacológicas sem apresentar efeitos colaterais graves (RANG; DALE, 2016).

O CBD e o THC podem ser caracterizados como antagonistas altamente competitivos, sempre buscando um superar o outro. Assim, quando o THC age proporcionando estágios de euforia, o CBD atua como bloqueador e inibidor do senso de humor. Tanto o tetrahydrocannabinol (THC) quanto o Canabidiol (CBD) são destacados por suas propriedades medicinais, possuindo ampla margem de segurança em suas doses terapêuticas (SILVA *et al.*, 2018; RANG; DALE, 2016).

Mecanismo de ação dos canabinóides

O estudo sistemático da *Cannabis sativa* e de seus principais componentes (canabinóides) iniciou-se na década de 60, principalmente como resultado das sérias implicações sociais relacionadas a esta planta. O isolamento, a elucidação das estruturas, a composição química, a síntese, o metabolismo, a farmacologia e os efeitos fisiológicos dos canabinóides estenderam-se durante os anos 80 e 90, realizando-se a identificação e clonagem dos receptores canabinóides específicos (CBRs), localizados no sistema nervoso central (CB1) e no sistema nervoso periférico (CB2), além da identificação dos ligantes canabinóides endógenos. Assim, a partir destas descobertas, foi possível entender alguns aspectos importantes relacionados ao mecanismo de ação dos canabinóides (HONORIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Receptores Endocanabinóides

O cérebro produz substâncias com ações semelhantes aos canabinóides. Estas substâncias são conhecidas como endocanabinóides, sendo anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) os mais estudados. Entretanto, os canabinóides da planta apresentam importantes diferenças estruturais e farmacológicas em relação aos canabinóides endógenos (PAMPLONA, 2014).

Os receptores endocanabinóides mais conhecidos são o CB1 e CB2. Os agonistas desses receptores são os canabinóides endógenos, e exógenos (vindos da *Cannabis sativa*, por exemplo) (SANTOS, 2019).

Receptor CB1

Os receptores são encontrados em sua maioria no cérebro, gânglios da base, cerebelo, hipocampo, córtex, na medula espinal e nervos periféricos. Eles estão concentrados em áreas relacionadas aos comportamentos, como no hipotálamo; que é responsável por regular o apetite, e as amígdalas; que influenciam na memória e no processo emocional e nos ramos dos nervos periféricos, onde eles podem agir para reduzir a dor (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

O efeito analgésico ocasionado pelos canabinóides é relacionado à sua ação da transmissão ascendente e descendente da dor, mediado pelo receptor CB1 presente nos nervos periféricos, medula espinal e cérebro (FONSECA *et al.*, 2013).

Receptor CB2

Geralmente são encontrados nas células do sistema imune e no sistema nervoso periférico. Quando ativados, eles reduzem a dor e inflamações (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

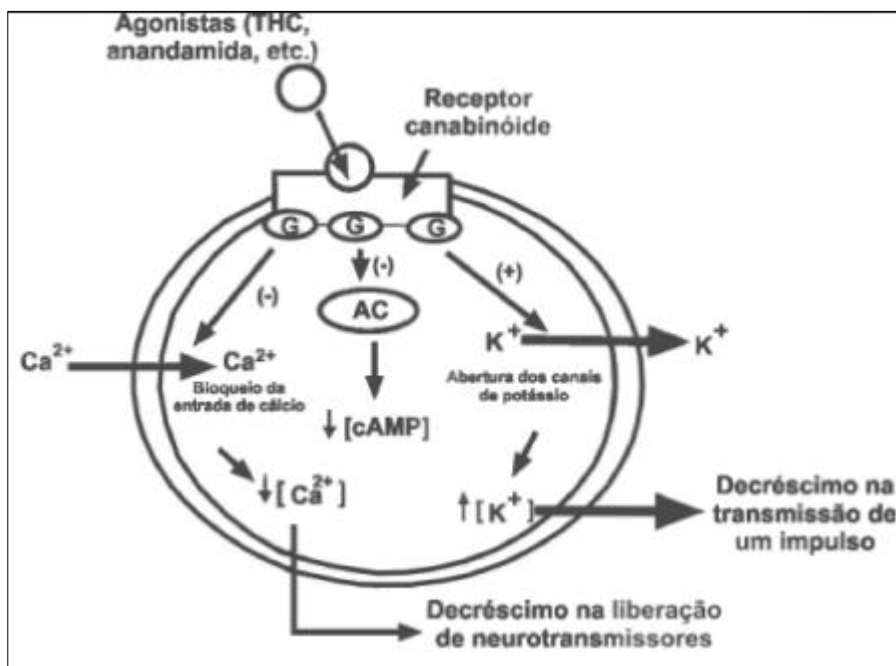


Figura 2 – Reações intracelulares que ocorrem quando agonistas interagem com os receptores canabinóides Fonte: HONORIO; ARROIO; SILVA, 2006.

Os receptores endocanabinóides estão inseridos na membrana celular, onde estão acoplados às proteínas G e à enzima adenilato ciclase (AC). São ativados quando interagem com ligantes, tais como anandamida, que é um canabinóide endógeno ou Δ^9 -THC, que é um canabinóide exógeno, e a partir desta interação, uma série de reações ocorre, incluindo inibição da AC, o que diminui a produção da enzima cAMP (as atividades celulares dependem da enzima adenosina monofosfato cíclica - cAMP); abertura dos canais de potássio (K⁺), diminuindo a transmissão de sinais e fechamento dos canais de cálcio (Ca²⁺), levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores, como GABA, glutamato, dopamina, serotonina, opiáceos e outros (HONORIO; ARROIO; SILVA, 2006).

O resultado final da interação com o receptor endocanabinóide depende do tipo de célula, ligante e de outras moléculas que podem competir pelos sítios de ligação deste receptor. Existem vários tipos de agonistas para os receptores endocanabinóides, e estes podem ser classificados de acordo com dois fatores: a potência de interação com o receptor canabinóide (esta potência determina a dose efetiva do fármaco) e, a eficácia, que determina a extensão máxima do sinal que estes fármacos transmitem às células (HONORIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Aplicações terapêuticas dos canabinóides

O uso terapêutico dos canabinóides tem sido relatado há vários séculos. Diversas aplicações farmacológicas foram relatadas, como: analgésicas, anti-inflamatórias, relaxantes musculares, broncodilatadoras, bem como, indicação para glaucoma devido à diminuição da pressão ocular, asma, crises convulsivas epiléticas, e demais situações em que há dor crônica e os opióides não são eficazes. Derivados canabinóides, adicionalmente, foram propostos para tratamento de Esclerose Múltipla, episódios de anorexia, assim como, para a artrite reumatoide e doenças autoimunes, devido à sua ação imunossupressora e anti-inflamatória (SIMÕES, 2007).

Alguns estudos sugerem que o THC pode aumentar o efeito analgésico dos opioides, agindo nos receptores opioides Kappa e Delta, além de estar relacionado diretamente com a síntese e liberação de opioides endógenos.

A administração aguda de agonistas dos receptores CB1 resulta em ações como analgesia, catalepsia, hipotermia e diminuição da atividade motora. Se houver a administração de Δ^9 -THC ou seus análogos, esses efeitos podem incluir relaxamento físico, mudanças na percepção, euforia leve, diminuição da capacidade de raciocínio e aumento do apetite (ALVES; SPANIOL; LINDEN, 2012).

Estudos sobre a dor neuropática e inflamatória demonstraram a ação do receptor CB2 para a antinocicepção, que ao ser estimulado por agonistas seletivos suprimem a atividade neuronal no corno dorsal, por meio da redução da atividade da fibra C (fibra condutora de sinais de dor presente nos neurônios sensoriais).

O canabidiol atua em vários receptores não canabinóides, portanto é considerada uma substância que atua em múltiplos sistemas de receptores. O efeito do CBD foi relacionado parcialmente a sua ação sobre o receptor CB2, além dos outros tipos de sistema de receptores importantes para a sua atividade (SOUZA, 2019).

Medicamentos derivados dos canabinóides

Mevatyl

O Mevatyl™ (tetrahydrocannabinol, canabidiol) é um medicamento na forma de spray oral indicado como tratamento para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla (EM), que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica comum e que demonstram melhoria significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um teste inicial com o tratamento (ANVISA, 2017).

O Mevatyl™ atua na melhora da rigidez dos membros relacionada à esclerose múltipla e também na melhora da função motora, devido à atuação em receptores específicos no sistema nervoso, denominados receptores canabinóides (ANVISA, 2017).

Sativex

É indicado para o alívio da rigidez muscular associada à esclerose múltipla. No Brasil, o Mevatyl™ é comercializado com essas mesmas características.

Sativex® contém na sua fórmula extratos de *Cannabis sativa* como o Δ^9 -tetrahydrocannabinol e o canabidiol que atuam diretamente no sistema nervoso, levando ao relaxamento muscular e alívio da rigidez e dor muscular.

Foi aprovado no Canadá em 2005 com intuito de atenuar os efeitos psicomiméticos e ansiogênicos provocados pelas altas doses de THC, sendo este, utilizado na rigidez muscular e dor neuropática da Esclerose Múltipla, além da aplicação como analgésico em pacientes com câncer (FONSECA *et al.*, 2013).

Vantagens do tratamento com canabinóides na dor da EM

Os canabinóides sintéticos e os extratos de *Cannabis sativa* apresentaram efeito analgésico em diversos ensaios clínicos, resultando em um papel importante no tratamento da dor, em particular as de origem neuropática. Também apresentaram efeitos ansiolíticos quando usados como adjuvantes no tratamento da dor na esclerose múltipla, câncer e artrite reumatoide (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

Estudos laboratoriais demonstraram que esses canabinóides possuem uma potência 200 vezes maior que a da morfina, sem apresentar efeitos colaterais dos mesmos (RAIMUNDO; SOUZA, 2007) e confirmam também a capacidade do CBD de antagonizar os efeitos psicomiméticos do Δ^9 -THC, resultando em uma potencialização dos efeitos analgésicos sem comprometimentos psicológicos do paciente, formando um perfil farmacológico único e indicado para aqueles que não respondem ao tratamento convencional com os antiespásticos (PAMPLONA, 2014).

Além de serem estudados seguindo todos os protocolos científicos para a aprovação de medicamentos e apresentando resultados satisfatórios em seus efeitos analgésicos (SOUZA, 2019), os estudos realizados com o Mevatyl™ demonstraram eficácia na redução da dor e alta tolerabilidade a efeitos adversos (SILVA *et al.*, 2018).

O Quadro 1 apresenta as vantagens do tratamento com canabinóides x tratamento convencional da dor na Esclerose Múltipla:

Quadro 1 – Vantagens do Tratamento com Canabinóides x Tratamento Convencional.

Tratamento com Canabinóides	Tratamento Convencional
Efeito analgésico comprovado em dores neuropáticas.	Ausência de benefício funcional em dores neuropáticas.
Potencia 200 vezes maior que a morfina, sem apresentar efeitos colaterais.	Não existem dados suficientes para comprovação da efetividade.
Comprovação de eficácia na redução da dor.	Não apresenta resultados aceitáveis na redução da dor.
Alta tolerabilidade a efeitos adversos e colaterais.	Efeitos colaterais que limitam o uso.

Fonte: Próprio autor

Regulamentação do CBD e THC no Brasil

O Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (SISNAD) foi instituído no Brasil pela lei nº 11.343/2006, conhecida como Lei Antidrogas, que incrimina a compra, guarda e o porte de substâncias ilícitas. Cabe a ANVISA e ao Ministério da Saúde definir quais substâncias são ilícitas. O artigo nº 66 da referida Lei, dispõe que se denominam drogas substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 (JESUS *et al.*, 2017).

Em Dezembro de 2014 o Conselho Federal de Medicina publicou a resolução n° 2.113/14, que aprova o uso compassivo do canabidiol, sendo recomendada apenas quando os tratamentos convencionais não apresentam resultados satisfatórios. Esta resolução também determina que apenas médicos especializados em neurologia possam realizar a prescrição. É expressamente proibido que o médico prescreva *Cannabis* in natura ou qualquer um de seus derivados, apenas o canabidiol pode ser prescrito (JESUS et al., 2017).

Em Janeiro de 2015, o Canabidiol foi removido da lista de substâncias proibidas da Portaria da ANVISA, sendo enquadrado na lista C1 da Portaria 344/98, que define os controles e proibições de substâncias no Brasil. Esta decisão foi tomada devido ao grande número de estudos e ações judiciais a favor do uso do canabidiol (JESUS et al., 2017).

O THC continua na lista de substâncias proibidas, porém para casos específicos (com fins medicinais) podem ser prescritos, seguindo as regras da ANVISA. A liberação só é vigente para substâncias produzidas fora do país, pois o cultivo da planta continua proibido (JESUS et al., 2017).

CONCLUSÃO

Embora o tratamento com canabinóides ainda não seja o de primeira escolha, a ANVISA já aprovou no Brasil a comercialização do Mevatyl™, um medicamento especial a base de compostos canabinóides para o tratamento da dor na EM, que também já está sendo comercializado para este mesmo fim em outros países.

Os estudos farmacológicos e os ensaios clínicos sustentam o uso dos agentes canabinóides como analgésicos para dor crônica, confirmando a perspectiva de que os fármacos a base de canabinóides sintéticos possam vir a ser utilizados como adjuvantes para o tratamento da dor, particularmente aquela de origem neuropática.

Devido ao perfil farmacológico único, com efeito multimodal e o baixo risco de efeitos adversos graves, os agentes canabinóides tem potencial de oferecer ao médico uma opção útil e eficaz para o tratamento da dor crônica.

Devido seus efeitos analgésicos promissores, espera-se que pesquisas continuem e novos testes clínicos possam contribuir para o reconhecimento da segurança e eficácia dos canabinóides para que, desse modo, possam proporcionar melhores condições de saúde e qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ABEM. "ABEM - Associação Brasileira de Esclerose Múltipla". **O que é Esclerose Múltipla?**, 2016. Disponível em: <http://abem.org.br/esclerose/o-que-e-esclerose-multipla>. Acesso em: 15/02/2019.

ALVES, A. O.; SPANIOL, B.; LINDEN, R. **Canabinóides sintéticos: drogas de abuso emergentes**. Revista Psiquiatria Clínica. v. 39, n. 4., 2012.

FONSECA, B. M.; COSTA, M. A.; ALMADA, M.; SOARES, A.; SILVA, G. C.; TEIXEIRA, N.A. **O Sistema endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica**. Vol. 2, n. 2. Portugal: Acta Farmaceutica Portuguesa, 2013.

GUERREIRO, C. T.; BAPTISTELA, B. L.; MACHADO, O. A.; ALMEIDA, E. C. S.; VIEIRA, M. R. **Esclerose Múltipla e os componentes de estrutura e função do corpo, atividade e participação do modelo da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF)**. Revista Atenas Higeia, v. 1, n. 1, jan./ jun. 2019.

HONORIO, K. M.; ARROIO, A., SILVA, A. B. F. **Aspecto terapêutico de compostos da planta *Cannabis sativa***. Revista Química Nova, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006.

HORGA A., TINTORÉ M. **Natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis**. Neurología. v. 26, p. 357-368, 2011.

JESUS, A.; FERNANDES, L.; ELIAS, P.; SOUZA, A. **Legalização da maconha para fins medicinais**. Revista Do Curso De Direito Do Centro Universitário Brazcubas, v. 1, n. 1, mai, 2017.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO J. **Histologia Básica: Texto & Atlas**. 12^a ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, p. 151-159, 2013.

LESSA, M. A.; CAVALCANTI I. L.; FIGUEIREDO, N. V. **Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor**. Revista Dor, v.17, p. 47-51, mar, 2016.

MACHADO, S. et al. **Recomendações Esclerose Múltipla**. 1. ed. São Paulo: Omnifarma, p. 76-80, 2012.

MESQUITA JUNIOR, D. ARAUJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; CRUVINEL, W. M.; ANDRADE, L. E. C.; SILVA, N. P. **Sistema imunitário parte II - Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B**. Revista Brasileira de Reumatologia. p. 552-80, 2010.

MOREIRA, M. A.; FELIPE, E.; MENDES, M. F.; TILBERY, C. P. **Esclerose Múltipla: Estudos Descritivos de suas Formas Clínicas em 302 Casos**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. v. 58, n. 2-B, 2000.

OLIVEIRA, E. M. L.; SOUZA, N. A. **Esclerose Múltipla**. Revista Neurociências. v. 6, n. 3, p. 114-118, 1998.

PAMPLONA, F. A. **Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*?** Revista da Biologia. Rio de Janeiro, v. 13, n. 1. p. 28-35, 2014.

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. **Usos Terapêuticos Potenciais do Canabidiol Obtido da *Cannabis sativa***. Revista Uningá Review. v. 20, n. 3, jan, 2018.

RAIMUNDO, P. G.; SOUZA, P. R. K. ***Cannabis Sativa* L.: Os Prós e Contras do Uso Terapêutico de uma Droga de Abuso**. Revista Brasileira de Ciências da Saúde. v. 3, n. 13, set, 2007.



RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 231-238, 2016.

SANTOS, E. C.; YOKOTA M.; DIAS, N. F. R. **Esclerose Múltipla: Estudo de Pacientes com a Forma Surto Remissão Cadastrados na Secretaria de Saude do Estado de Minas Gerais**. Arquivo Neuro-Psiquiatria. v. 65, n. 3-B, jun., 2007.

SANTOS, V. M. **Diagnóstico de esclerose múltipla por ressonância magnética**. São Paulo: Revista Remecs. v. 3, n. 5, 2018.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6ª ed. Porto Alegre: Ed. UFRGS; Florianópolis: Ed. UFSC. p. 923-928, 2007.

SILVA, A. S.; GOMES, J.; PALHANO, M. B.; ARANTES, A. C. Y. **A maconha nas perspectivas contemporâneas: benefícios e malefícios**. Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. v. 9, n. 2, p. 786-795, jul./ dez. 2018.

SILVA, S. A.; SARAIVA, A. L. L. **Uso do canabidiol em portadores de crises convulsivas refratárias no Brasil**. Revista Uningá. v. 56, n. 1, jan./ mar. 2019.

SOUZA, A. A. F.; SILVA, A. F. M.; SILVA, T. F.; OLIVEIRA, C. R. **Cannabis sativa: uso de fitocanabinóides para o tratamento da dor crônica**. Brazilian Journal of Natural Sciences. v. 1, n. 2, fev, 2019.

VIDAL, C. **Mecanismos Farmacológicos da Terapêutica da Esclerose Múltipla**. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Fev, 2012.

Publicado em 17/12/2019