

Cannabis medicinal na lesão medular: aplicabilidade e considerações práticas

Thomas Helfenstein¹, Thadeu Rocha da Costa¹, Daniel Rubio de Souza¹

¹Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Palavras-chave: Síndrome Medular Central, Cannabis, Reabilitação, Dor, Espasticidade Muscular

INTRODUÇÃO

Lesões da medula espinhal (LME) são uma prioridade de saúde global. Na população com LME, estima-se que 65-78% dos indivíduos relatam sintomas de espasticidade, no primeiro ano após a lesão¹. Até 80% das pessoas com LME sentirão dor neuropática.¹ A ineficiência do modelo de tratamento atual levou as pessoas com LME a explorar métodos alternativos, como o uso da Cannabis medicinal (CM), para controlar as complicações.

As plantas da espécie *Cannabis sativa* L. produzem mais de 100 distintos fitocannabinoides, incluindo o canabinoide psicotrópico delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) não psicoativo.² O THC liga-se aos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2) com alta afinidade, enquanto o CBD, conforme dose-dependente, realiza a modulação alostérica dos receptores.² Esses compostos mimetizam a ação dos endocannabinoides que ocorre naturalmente nos receptores canabinoides no corpo humano para modular as funções fisiológicas.^{2,3}

Diversos são os supostos mecanismos fisiológicos que justificam o potencial terapêutico da cannabis no tratamento das complicações da LME. Acredita-se que a ação nos receptores CB1 localizados no sistema nervoso central é o que reduz a espasticidade³. O THC e o CBD também podem influenciar canais iônicos e modular o sistema nervoso. Os receptores canabinoides CB1 e CB2 e os endocannabinoides podem ser encontrados em áreas, como o tálamo, a amígdala e a substância cinzenta da medula espinhal, que são locais fundamentais para modular a informação nociceptiva.^{3,4} Estudos pré-clínicos revelaram que o efeito dos canabinoides envolve a inibição da liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos das terminações nervosas pré-sinápticas, modulação da excitabilidade dos neurônios pós-sinápticos, ativação de vias inibitórias descendentes da dor e redução da inflamação neural.⁵

OBJETIVOS

Elucidar a utilização da CM em pacientes com LME e acrescentar evidência científica existente nas diferentes aplicabilidades. Também, apontar considerações da prática clínica, com crítica e embasamento científico.

MÉTODO

Realizada pesquisa no PubMed e Embase das palavras-chave para Lesão medular: "spinal cord OR spinal cord damage OR spinal cord stroke OR spinal cord insult". Para CM: "cannabis OR marijuana OR cannabinoid OR tetrahydrocannabinol (THC) OR canabidiol (CBD)". Foram selecionados os artigos mais relevantes e atuais para o tema. Neste artigo, utilizamos a terminologia da "International Association for the Study of Pain" (IASP).

RESULTADOS

O perfil dos indivíduos com LME que fazem uso de cannabis medicinal são mais jovens com uma idade média de 42,5 anos.⁴ Não houve diferença significativa no uso de canabinoides entre homens e mulheres ou em termos de status socioeconômico.⁴

Não há consistência quanto a frequência (mensal, semanal, diária) do uso de canabinoides em pessoas com LME.^{3,4} Com relação à via de administração em geral, a inalação (fumar, vaporizar) foi mais comum do que a administração ingerível (óleo, tintura, alimentos).^{3,4} As razões principais para o uso de canabinoides são para o alívio da dor, espasticidade e recreação (uso adulto).³

Os níveis de endocannabinoides são alterados após lesões nervosas, principalmente em regiões específicas implicadas em mecanismos antinociceptivos canabinoides.⁵ Por exemplo, a lesão do nervo ciático aumenta os níveis dos endocannabinoides Anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) na substância cinzenta periaquedutal (PAG) e na medula ventromedial rostral (RVM), estruturas implicadas na modulação descendente da dor.⁵

Em uma revisão sistemática foram avaliados seis ensaios clínicos randomizados (ECRs), que relataram uma variedade de canabinoides (Dronabinol; cigarros THC; Spray sublingual rico em CBD/THC; extrato vaporizado com THC) para o tratamento da dor em pessoas com LME.⁴ Três ECRs de boa qualidade investigaram os efeitos analgésicos dos canabinoides e mostraram que os cigarros (contendo 3,5% e 6,9% de THC), o THC vaporizado (2,9% e 6,7% de THC) e os sprays sublinguais ricos em CBD ou ricos em THC reduziram significativamente ($p < 0,05$) a dor em comparação com placebo.⁴ Dois destes estudos concluíram que os canabinoides melhoraram significativamente as características da dor neuropática: intensidade, queimação, formigamento, desconforto, sensibilidade superficial e profunda.⁴ A Tabela 1 resume as orientações de dosagens.

Em 2014, a Canadian Pain Society recomendou canabinoides como opção de tratamento de terceira linha para dor neuropática.⁶ Em 2018, o Grupo de Trabalho da Federação Europeia da Dor declarou que a cannabis medicinal pode ser considerada como terapia de terceira linha para a dor neuropática crônica.^{6,7} Esta recomendação foi adotada pela Sociedade Alemã da Dor no documento de posição de 2019.^{6,7}

A Academia Americana de Neurologia lançou em 2014, um guia que recomendam extrato oral (Quadro 1) contendo THC e CBD (Mevatyl® (Nabiximols) ou Sativex®) para o tratamento de espasticidade e dor associada à esclerose múltipla.⁸ O mesmo nível de evidência não está presente nos pacientes que possuem LME de origem traumática. Provavelmente os mecanismos que induzem a espasticidade são diferentes.

Três ECRs de qualidade razoável descobriram que os canabinoides são eficazes na melhoria da espasticidade em pessoas com LME.⁸ Um estudo com 30 pacientes com LME identificou que formulações com 2,8% de THC vaporizado melhoraram significativamente as escalas de espasticidade em comparação com o placebo ($p < 0,0001$), enquanto 6,7% de THC vaporizado não o fizeram.⁹

Os canabinoides, quando co-administrados com opioides, podem permitir doses reduzidas de opioides sem perda da eficácia analgésica, ou seja, um efeito poupador de opioides. Em uma revisão sistemática e metanálise com objetivo de determinar o potencial poupador de opioides dos canabinoides, foi identificado que a dose efetiva da morfina foi 3.6 vezes menor e da codeína

9.5 vezes menor do que quando administrados isoladamente.¹⁰ Há muitos relatos de redução de efeitos colaterais dos opióides como constipação, náusea e incapacitação.¹⁰ Outro estudo avaliou a melhora do sono e qualidade de vida em pacientes com dor neuropático que fizeram uso de spray oral de THC e CBD, e também identificou que houve redução no uso de opióides em 53% dos pacientes.³

Existe uma tendência mundial em realizar a terapêutica seguindo o seguinte princípio "Start low, go slow and stay low".¹¹ Reduzindo efeitos colaterais, individualizando o tratamento e encontrar a menor dose que possua resposta terapêutica. As doses variam conforme aplicabilidade e perfil metabólico de cada paciente (Tabela 1).

Tabela 1. Compreensão das informações sobre dosagem

Dose	CBD	THC
Baixa	Até 100mg/dia	Até 5 mg/dia
Média	100 mg/dia < X < 300 mg/dia	5 mg/dia < X < 15mg/dia
Alta	300 mg/dia < X < 800 mg/dia	15mg/dia < X < 40mg/dia

Baseada no artigo Maccallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, v. 49, p. 12-19, 2018.

O tratamento deve sempre começar com baixas doses para avaliar se o paciente não desenvolverá alergia ou sofrerá efeitos colaterais de uma possível interação medicamentosa. O CBD é metabolizado pelo grupo de enzimas CYP3A4, CYP9C19 e CYP2C9, podendo resultar no efeito de aumento da concentração de outros medicamentos utilizados pelos pacientes ou pelo aumento da concentração do CBD.⁶ O uso da medicação via oral reduz o pico de absorção presente nas vias inalatórias, reduzindo efeitos colaterais indesejáveis e mantendo os fitocannabinoides com níveis séricos terapêuticos por mais tempo.

Existem algumas recomendações para dosagem inicial. Para nabiximols: 2 puffs (5,4 mg de THC e 5 mg de CBD), com aumento de 1 ou 2 puffs a cada dois dias; dosagem máxima: 12 inalações (32,4 mg de THC e 30 mg de CBD)/dia.¹¹ Dosagem inicial recomendada para nabilone: dosagem inicial de 2,5 mg (dividida três vezes/24 horas), aumentar 0,8 mg a cada dois dias, com dose na faixa de 5-30 mg/dia.^{6,11} As recomendações das demais formulações dependem das concentrações pré estabelecidas que devem ser avaliadas em certificados de análises dos diferentes lotes produzidos.

A cannabis é geralmente contra-indicada durante a gravidez e lactação. O uso em crianças e adolescentes deve ser muito cauteloso e avaliado com bastante critério, considerando seus reais benefícios em detrimento aos malefícios relacionados ao desenvolvimento neurológico imaturo.¹¹ Os principais efeitos colaterais reportados foram: boca seca, fadiga e aumento da fome.⁶ Com frequência moderada foram: constipação e desconforto abdominal. Outros efeitos menos frequentes foram: sonolência, fraqueza, tonturas, confusão, incoordenação.⁴

Geralmente relacionados ao uso inalatório e altas doses de THC. Não foram identificadas alterações significativas na frequência respiratória, na pressão arterial, na frequência cardíaca ou nos valores de exames laboratoriais hematológicos (cloreto, sódio, potássio, creatinina, bilirrubina total, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, alanina aminotransferase, aspartato amino-transferase e contagem de células sanguíneas totais).⁴

A dificuldade em elaborar ECRs está na padronização da opção terapêutica, dentre as muitas existentes no universo da cannabis

medicinal. Apenas dois remédios com patentes estão disponíveis, inexistindo a padronização de diversas outras possíveis formulações com diferentes proporções de fitocannabinoides que também podem ser utilizados e trazem boa resposta terapêutica.

CONCLUSÃO

Cada vez mais aumenta a demanda dos pacientes com LME em complementar, mediante falha terapêutica, o seu tratamento com CM. Cabe ao médico a responsabilidade de orientar com embasamento científico. Não podemos, neste momento, padronizar a indicação de CM devido à falta de evidências de alta qualidade. Incentivamos estudos clínicos relevantes. Entretanto, as experiências vividas por pessoas com dor que encontraram benefícios no uso de CM não podem ser descartadas.

Quadro 1. Guia da Academia Americana de Neurologia de 2014

Opções Terapêuticas	Definições
Remédios	Mevatyl® (Nabiximols) ou Sativex® : mistura formulada a partir de derivados purificados e isolados de inflorescência de Cannabis sativa L. Cada pulverização de 100 µl são liberados 2,7 mg de THC e 2,5mg de CBD. Epidiolex® : É uma forma altamente purificada de CBD. Não é sintético (100mg/ml)
Dronabinol	Marinol® ou Syndros® : análogo sintético do delta-9-THC, é exatamente a mesma molécula
Óleo ou Tintura (Farmácias brasileiras)	Diferentes proporções de fitocannabinoides (CBD, THC,) terpenoides e flavanoides, em diferentes apresentações (óleo, tintura, spray). Farmácias brasileiras : THC < 0,2% receituário azul e THC > 0,2% receituário amarelo
Suplemento nutricional (importação)	Diferentes proporções de fitocannabinoides (CBD, THC, CBG, CBN, THCV, etc.), terpenoides e flavanoides; diferentes formas de apresentações e geralmente importado sobre autorização da Anvisa* (adesivo, cápsula, supositório, seringa, goma, creme, balm, bala, gel, etc.)
Flor in natura	Diferentes proporções de fitocannabinoides, terpenos e flavanoides (THC < 0,3%)
Sintéticos	Nabilone (Cesamet® ou Canemes®) : imita a estrutura e a atividade farmacológica do THC através de fraca atividade agonista parcial nos receptores CB1R e CB2R, no entanto, é considerado duas vezes mais ativo que delta-9-THC

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária e IASP

REFERÊNCIAS

- Barbiellini Amidei C, Salmaso L, Bellio S, Saia M. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: a large population-based study. *Spinal Cord*. 2022;60(9):812-819. Doi: [10.1038/s41393-022-00795-w](https://doi.org/10.1038/s41393-022-00795-w)
- Stillman M, Mallow M, Ransom T, Gustafson K, Bell A, Graves D. Attitudes toward and knowledge of medical cannabis among individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord Ser Cases*. 2019;5:6. Doi: [10.1038/s41394-019-0151-6](https://doi.org/10.1038/s41394-019-0151-6)
- Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S45-S66. Doi: [10.1097/j.pain.0000000000001929](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001929)

4. Nabata KJ, Tse EK, Nightingale TE, Lee AHX, Eng JJ, Querée M, et al. The Therapeutic Potential and Usage Patterns of Cannabinoids in People with Spinal Cord Injuries: A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(3):402-432. Doi: [10.2174/1570159X18666200420085712](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200420085712)
5. Petrosino S, Palazzo E, Novellis V, Bisogno T, Rossi F, Maiorone S, et al. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology.* 2007;52(2):415-22. Doi: [10.1016/j.neuropharm.2006.08.011](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.08.011)
6. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. *CNS Drugs.* 2022;36(1):31-44. Doi: [10.1007/s40263-021-00879-w](https://doi.org/10.1007/s40263-021-00879-w)
7. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD012182. Doi: [10.1002/14651858.CD012182.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2)
8. Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(1):9-30. Doi: [10.1177/1756285615612659](https://doi.org/10.1177/1756285615612659)
9. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Zhao H, Prasad H, Phan A. An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *J Pain.* 2016;17(9):982-1000. Doi: [10.1016/j.jpain.2016.05.010](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.05.010)
10. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B, et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(9):1752-1765. Doi: [10.1038/npp.2017.51](https://doi.org/10.1038/npp.2017.51)
11. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018;49:12-19. Doi: [10.1016/j.ejim.2018.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004)

risco de quedas, quedas recorrentes, fraturas, redução da função musculoesquelética, incapacidade física e mortalidade. Além de pior prognóstico, do que as mais jovens. Podendo apresentar redução da capacidade funcional, da força e massa muscular do quadríceps e maior risco de quedas. O conhecimento da doença para pacientes com AR tem sido um indicador efetivo para o autocuidado.

OBJETIVO

Avaliar o conhecimento da doença e a função musculoesquelética e risco de quedas em idosas com AR.

MÉTODO

Foram consideradas elegíveis para inclusão nesse estudo, mulheres com idade igual ou maior que 65 anos, cadastradas no ambulatório de artrite reumatoide (SAM6) do CHC/UFPR, que apresentavam diagnóstico segundo os critérios de classificação do American College of Rheumatology - ACR 1987 e ACR/European League Against Rheumatism - ACR/EULAR 2010, para diagnóstico e classificação da AR,¹ e concordaram em participar da pesquisa e assinavam o TCLE. Estudo do tipo transversal. Neste estudo foram considerados desfechos primários: capacidade funcional avaliada pelo Health Assessment Questionnaire – HAQ.

Esse instrumento é subdividido em 8 sessões principais: vestimenta e presença física (questões 1-2); acordar (questões 3-4); alimentar-se (questões 5 a 7); andar (questões 8-9); higiene (questões 10 a 12); alcance (questões 13-14); pegada (questões 15 a 17) e outras atividades do dia a dia (questões 18 a 20). Para cada uma dessas categorias, o paciente indica o grau de dificuldade em quatro possíveis respostas que vão de "nenhuma dificuldade = 0" até "incapaz de fazê-lo = 3". Cada categoria deve ser pontuada conforme o maior grau de dificuldade. A pontuação final do HAQ é a média das pontuações das oito categorias. Somar a maior pontuação de cada categoria e dividir por 8.²

A mobilidade funcional e risco de quedas foram avaliadas pelo Timed up and go (TUG). O TUG requer que a avaliada se levante de uma cadeira, ande em ritmo confortável até uma "linha" (fira crepe colada no chão) no chão à 3 metros, vire-se, volte e sente-se na cadeira novamente. O cronômetro foi iniciado com a palavra "vá" e parado quando a participante se sentasse na cadeira da qual saiu. A participante podia usar calçado regular, também podia usar dispositivo auxiliar para marcha, como por exemplo bengala/andador. Nenhuma assistência física foi dada.³

O TUG foi realizado uma vez para familiarização e uma segunda vez na qual os dados foram registrados.⁴ Para interpretação do teste, o menor tempo para execução indicou melhor desempenho funcional. Neste estudo, para análise de dados, foram levados em consideração os valores brutos obtidos por cada participante.

A força de preensão manual (FPM), avaliada por dinamômetro. A FPM foi avaliada com a paciente foi posicionada sentada com os pés apoiados no chão, quadris e joelhos a 90° de flexão, e sem apoios de braço. Os ombros foram posicionados em adução e rotação neutra. O cotovelo foi posicionado a 90° de flexão, com o antebraço e punho em posição neutra. Foi solicitada a realização do movimento de preensão manual máxima por 3 segundos, executando três movimentos máximos com 1-2 minutos de descanso entre eles. O resultado foi dado pela média das 3 tentativas, em quilograma força (kgf).⁵ Para que a paciente iniciasse a força de preensão manual foi dado comando verbal "1,2,3 e já".

Capacidade funcional, conhecimento, força e espessura muscular de mulheres idosas com artrite reumatoide

Lindomar Mineiro¹, Tamires Terezinha Gallo da Silva¹, Eduardo dos Santos Paiva¹, Andreas Funke², Anna Raquel Silveira Gomes¹

¹Universidade Federal do Paraná

²Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Palavras-chave: Artrite Reumatoide, Idoso, Ultrassonografia

INTRODUÇÃO

Mulheres idosas com artrite reumatoide (AR) apresentam função musculoesquelética com declínio acentuado, mais comorbidades como osteoporose, osteoartrite; sarcopenia; aumento do