

# Uso de Canabinóides na Dor Crônica e em Cuidados Paliativos\*

## *Cannabinoids in Chronic Pain and Palliative Care*

Laura Bonfá<sup>1</sup>, Ronaldo Contreiras de Oliveira Vinagre, TSA<sup>2</sup>, Núbia Verçosa de Figueiredo<sup>3</sup>

### RESUMO

Bonfá L, Vinagre RCO, Figueiredo NV — Uso de Canabinóides na Dor Crônica e em Cuidados Paliativos.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Muitos estudos têm chamado atenção para a Cannabis sativa (Cs), pelo seu potencial analgésico e pela sua capacidade de aliviar sintomas relacionados com doenças do sistema nervoso central. Porém, a maconha, como é popularmente conhecida, por ser a mais popular das drogas ilegais em todo o mundo, gera preconceito tanto entre leigos como entre profissionais que atuam na área da saúde. Objetivou-se pesquisar o nível de conhecimento atual e suas perspectivas de utilização para compreender melhor suas ações e seus efeitos, na pesquisa experimental e na prática médica, em pacientes com doenças degenerativas neurológicas ou naqueles que não tenham possibilidades de cura, atendidos em programas de cuidados paliativos.

**CONTEÚDO:** Seu uso terapêutico não é recente. O presente estudo fornece uma revisão do histórico e farmacologia da Cs, o desenvolvimento de seu uso terapêutico por meio dos canabinóides sintéticos, o conhecimento científico atual, suas consequências orgânicas e psíquicas, demonstrando suas opções de uso clínico e perspectivas futuras.

**CONCLUSÕES:** O delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) puro e seus análogos apresentam aplicabilidade clínica, demonstrando

benefícios. O desenvolvimento das substâncias sintéticas puras, buscando a atenuação de efeitos psicoativos indesejáveis aponta para perspectivas favoráveis a sua utilização no futuro. Estudos mais detalhados deverão ser realizados. Debates amplos serão necessários para criar normas de formulação e disponibilização com a finalidade médica, por se tratar de uma substância que gera preconceito pela sua comercialização e utilização ilegal e a seu uso ser atribuído misticismo.

**Unitermos:** DOR, Crônica: cuidados paliativos; DROGAS: Cannabis sativa, canabinóides.

### SUMMARY

Bonfá L, Vinagre RCO, Figueiredo NV — Cannabinoids in Chronic Pain and Palliative Care.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Several studies have focused on Cannabis sativa (Cs) due to its analgesic potential and its ability to alleviate symptoms of disorders of the central nervous system. However, since marijuana, one of its popular names, is the most common illicit drug throughout the world, it breeds prejudice both among lay people and health care professionals. The objective of this study was to determine the current level of knowledge about this drug and the perspectives for its use, to better understand its actions and effects, both in experimental studies and clinical use, in patients with degenerative neurological disorders or in those who do not have the possibility of cure and are being followed by palliative care programs.

**CONTENTS:** The therapeutic use of Cannabis sativa is not recent. The present study presents the historical background and pharmacology of Cs, the development of its therapeutic use through synthetic cannabinoids, the current scientific knowledge, and its organic and psychological consequences, demonstrating the options for its clinical use and future perspectives.

**CONCLUSIONS:** Pure delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) and its analogues have clinical applicability, being beneficial in selected individuals. The development of pure synthetic substances, in an attempt to attenuate undesirable psychoactive effects, indicates that perspectives for its use in the future are favorable. More detailed studies should be undertaken. Ample debates will be necessary to create standards for its formulation and clinical availability, since it is a substance that generates prejudice, due to its illegal commercialization and use, and also because its use has been attributed to mysticism.

**Key Words:** DRUGS: Cannabis sativa, cannabinoids; PAIN: Chronic: palliative care.

\*Recebido do (**Received from**) Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ

1. Anestesiologista do Hospital da Lagoa – Ministério da Saúde – RJ; Especialização em Dor e Cuidados Paliativos no HUCFF/UFRJ; Mestranda em Medicina (setor Anestesiologia – Farmacologia)
2. Co-Responsável pelo CET/SBA Prof. Bento Gonçalves HUCFF/UFRJ
3. Professora-Associada, Mestre e Doutora em Medicina pela FM/UFRJ; Coordenadora da Graduação da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da FM/UFRJ; Coordenadora da Pós-Graduação em Cirurgia Geral – Área de Concentração: Anestesia e Analgesia; Responsável pelo Ambulatório de Anestesiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ); Certificado de Área de Atuação em Dor SBA/AMB

Apresentado (**Submitted**) em 4 de abril de 2007

Aceito (**Accepted**) para publicação em 25 de fevereiro de 2008

Endereço para correspondência (**Correspondence to**):

Dra. Laura Bonfá

Av. Canal de Marapendi, 2.500/203, bl. 5 — Barra da Tijuca

22631-051 Rio de Janeiro, RJ

E-mail: laurabonfa@globocom

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

## INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* (Cs) possui uma longa história na Medicina, sendo conhecida desde a Antiguidade em várias partes do mundo. Há relatos que na China, em 2737 a.C., o imperador Shen-Nung a prescrevia para tratamento de beribéri, malária, gota, reumatismo, constipação e fadiga <sup>1</sup>. O conhecimento de seu uso parece ter surgido inicialmente na região do Himalaia e na Índia. Foi utilizada na Medicina Tradicional Indiana em indicações similares às que se observa em muitas descrições atualmente na prática médica, ações terapêuticas de analgesia e sedação, como relaxante muscular, anticonvulsivante, estimulante do apetite, antipirético e no tratamento da desintoxicação pelo álcool e opióides.

Muitos anos depois, em 1799, foi introduzida na Europa quando Napoleão retornou do Egito com amostras de Cs, despertando o interesse da comunidade científica pelos seus efeitos sedativos e de alívio da dor. Em 1839, o professor e médico inglês William O'Shaughnessy, trabalhando na Índia, relatou o uso de altas doses de Cs no tratamento de desordens espásticas e convulsivas, como tétano, hidrofofia, cólera e *delirium tremens* no primeiro artigo científico sobre o assunto <sup>2</sup>. Em 1844, O'Shaughnessy retornou à Inglaterra quando introduziu a Cs na medicina ocidental e na farmacopéia do Reino Unido e, posteriormente, dos Estados Unidos, país que a adotou como medicação sedativa, hipnótica e anticonvulsivante, sob forma de extrato <sup>3</sup>.

No Ocidente, a busca da substância visando somente ao emprego de efeitos psicoativos inicialmente estava circunscrita a certos grupos étnicos ou categorias profissionais minoritárias. Mas, a partir do século XIX comissões de especialistas começaram a tomar posição sobre o comércio da substância e investigaram seu impacto sobre a saúde dos indivíduos. Apesar de pesquisas sobre o tema concluírem sobre a segurança relativa de seu uso, a administração pública de muitos países a limitou somente para finalidades médicas. Na década de 1960, ocorreu um repentino e vertiginoso aumento de seu consumo, recreativo, na América do Norte e Europa, associado ao reposicionamento da juventude em relações aos valores e práticas tradicionais. Usar drogas era uma forma de contestação e uma maneira de manifestação contrária ao sistema capitalista da época.

O interesse recreativo pela Cs entrou em declínio quando seu uso por parte da juventude deixou de ser novidade. Sua utilização na medicina também começou a declinar com a perda de apoio por parte dos médicos, da sociedade em geral, até porque a droga representava uma contestação a essa própria sociedade e pelo desenvolvimento de novas medicações consideradas superiores com efeitos mais previsíveis e melhor controle das doses. Portanto, a Cs teria de ser substancialmente aperfeiçoada por pesquisadores para recuperar o seu interesse clínico. Isso aconteceu na década de 1990, devido a descobertas envolvendo receptores

canabinóides endógenos que apontavam para novos usos terapêuticos dos mesmos.

## FARMACOLOGIA

A pesquisa sobre a Cs e seus efeitos começou a ganhar legitimidade com a identificação da sua estrutura química, da possibilidade da obtenção de seus componentes isolados e de como poderiam funcionar no organismo. Além do seu princípio ativo, o delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), a Cs contém outras 65 substâncias chamadas fitocannabinóides (FC).

Mechoulam, em Israel, assim como Claussen e Korte, na Alemanha, conseguiram concluir a síntese completa desses compostos. Estabelecendo sua estrutura, iniciaram o estudo de suas atividades, relacionando os efeitos que exercem sobre os neurônios e identificando neles os receptores canabinóides (RC), mostrando que existe afinidade entre os receptores e os compostos. Desde essa época, uma série de descobertas vem revolucionando a farmacologia dos canabinóides. Foram descobertos dois tipos de receptores canabinóides: CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. Os receptores CB<sub>1</sub> estão localizados no sistema nervoso central (SNC), em áreas que podem mediar a maioria dos efeitos que afetam as funções cognitivas, dor e memória de curto prazo (córtex cerebral e hipocampo), controle e coordenação motora (gânglios da base e cerebelo), hipotermia e hiperfagia (hipotálamo) <sup>4</sup>. São também encontrados na medula espinal, gânglios da medula dorsal, sistema nervoso entérico, adipócitos, células endoteliais, hepatócitos, tecido muscular e trato gastrointestinal.

Os receptores CB<sub>2</sub> estão presentes no sistema periférico, e se relacionam com o sistema imunológico, células T, células B, baço, amígdalas e células microgliais ativadas <sup>5</sup>. O  $\Delta^9$ -THC liga-se igualmente em ambos receptores, os outros canabinóides apresentam maior ou menor afinidade por um ou outro receptor. Como não há FC no encéfalo, a existência de receptores implicaria que alguma substância endógena se ligaria a eles. Assim, inicialmente foi isolada uma molécula muito semelhante ao  $\Delta^9$ -THC que ganhou o nome de anandamida (N-aracdonil-etanolamina). A palavra deriva do sânscrito e significa "prazer". Na religião Veda, a Cs era chamada de ananda. A anandamida é menos potente que o THC, além de agir por menos tempo no encéfalo <sup>3</sup>.

Recentemente, descobriu-se que constituintes do chocolate estão quimicamente relacionados com as anandamidas e são capazes de interagirem com o sistema canabinóide. Isso poderia explicar atração irresistível que algumas pessoas sentem por esse alimento <sup>6</sup>. Foram identificados três endocannabinóides (EC): a anandamida (N-aracdonil-etanolamina), o 2-aracdonilglicerol (2-AG) e o 2-aracdonilgliceril éter, sintetizados a partir de fosfolipídios de membrana, em neurônios pós-sinápticos e relacionados com as prostaglandinas <sup>3</sup>. Os EC não são armazenados em vesículas, sendo imediatamente liberados após a ativação pós-sináptica

para atuarem na modulação dos neurônios pré-sinápticos, processo este denominado neurotransmissão retrógrada. Atuam “sob demanda”, são acionados quando necessário e funcionam para reparar ou modular a função de outros mediadores. Sua ação é terminada com a captação nas terminações pré-sinápticas, seguida de metabolismo <sup>7</sup>.

Os RC se encontram inseridos na membrana celular, acoplados às proteínas-G, primeiras componentes no processo de transdução de sinais, e à enzima adenilato ciclase (AC). O aumento do cálcio intracelular é fator desencadeante para que os EC, FC, ou canabinóides sintéticos (CSi) se liguem aos receptores. Após essa interação, há reações em vários componentes intercelulares, que incluem a inibição da AC, abertura dos canais de potássio, diminuindo a transmissão dos sinais e fechamento dos canais de cálcio, levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores <sup>5</sup>.

O resultado final dessa interação depende do tipo de célula, ligante e de outras moléculas que podem competir pelos sítios de ligação desse receptor. Há vários tipos de agonistas para os RC e estes podem ser classificados de acordo com dois fatores: a potência de interação com o RC, que determina a dose efetiva do fármaco e a eficácia, que determina a extensão máxima do sinal que esses fármacos transmitem às células. A potência e a eficácia do  $\Delta^9$ -THC são relativamente menores quando comparadas com os da CSi, e estes são, em geral, mais potentes e eficazes que os agonistas endógenos. O desenvolvimento de derivados CSi apresentando alta afinidade para cada tipo de receptor se tornou possível após o isolamento desses diferentes tipos de receptores <sup>3</sup>. O primeiro antagonista específico do receptor  $CB_1$ , endocannabinóide foi descoberto em 1994, sendo denominado SR141716 ou Rimonabant <sup>8</sup>. Essa substância vem sendo estudada como modulador do apetite e como agente para o controle do tabagismo <sup>9</sup>. O antagonista específico do receptor  $CB_2$ , SR144528, está sendo estudado na modulação da resposta imune <sup>8</sup> (Quadro I).

Os canabinóides têm sido utilizados no tratamento da dor por muitos séculos. E, apesar de estudos pré-clínicos revelarem que bloqueiam a resposta da dor nos modelos testados, sua utilização não é propagada, por motivos legais e farmacológicos, como o efeito psicotrópico, a instabilidade dos extratos de Cs, sua absorção imprevisível e insolubilidade

na água. Porém, na última década, a pesquisa científica avançou em busca de determinar os efeitos do canabinóide na neurotransmissão nociceptiva <sup>10</sup>. Essas investigações permitiram conhecer melhor os mecanismos básicos e desenvolver alternativas farmacológicas com efeitos mais específicos. Pesquisadores demonstraram aumento da expressão dos receptores  $CB_1$  no tálamo contralateral após modelo de dor neuropática, o que poderia explicar a maior eficácia analgésica dos canabinóides em casos crônicos. A ativação dos receptores  $CB_1$  está associada às propriedades anti-hiperalgésicas e antialodínicas dos canabinóides <sup>11</sup>. Estudos sugerem que também os receptores  $CB_2$ , classicamente relacionados com a resposta imunológica, estão implicados com a antinocicepção. Quando se administram doses baixas de canabinóides e doses subterapêuticas de morfina se produz importante potencialização do efeito nociceptivo devido à ação sinérgica das duas substâncias. A administração concomitante melhora a eficácia e a segurança no controle da dor, sobretudo porque os canabinóides não produzem depressão respiratória <sup>12</sup>.

## FARMACOCINÉTICA

Os canabinóides, *in natura*, poderiam ser administrados por várias vias. Porém, devido à sua alta solubilidade lipídica necessitam de um veículo que permita sua administração em solução aquosa.

A farmacocinética do  $\Delta^9$ -THC varia em função da via de administração. A apresentação ocular tópica ou pela mucosa nasal, seria possível; entretanto, essa preparação tende a ser irritante pelo  $\Delta^9$ -THC. A absorção cutânea em adesivos, por impregnação da erva, poderia ser muito lenta e não aplicável clinicamente. A absorção oral é variável e lenta com o início dos efeitos em geral levando de 30 a 60 minutos e sua máxima intensidade ocorrendo entre duas e três horas após a ingestão <sup>13</sup>. Pode ser utilizado em massa de bolo ou biscoito para ingestão. A presença de alimentos e a destruição parcial pelo suco gástrico influenciam na concentração plasmática, aumentando sua biodisponibilidade. A metabolização ocorre no fígado <sup>12</sup>. A via retal (supositórios) costuma ser irregular, mas poderia apresentar uma absorção mais rápida por chegar diretamente à circulação sistêmica. A via venosa, em *bolus* ou infusão, seria possível com uma formulação para solubilizá-la, por sua baixa solubilidade na água, sendo essa partícula imiscível <sup>3</sup>.

Pode ser consumida por inalação, fumada em cigarro ou cachimbo especial, preparados manualmente a partir das folhas secas, flores e pequenos caules da planta. Normalmente, um cigarro contém entre 0,5 g e 1 g da erva que veicula cerca de 20 mg de  $\Delta^9$ -THC. O fumo é o método mais conhecido e a melhor forma de administração para a Cs. A maioria do  $\Delta^9$ -THC inalado desse modo é sob a forma de ácido tetrahydrocannabinólico que, por causa da zona de combustão do cigarro, é convertido em THC livre e volátil, sendo inalado com a fumaça e indo diretamente para o pulmão

Quadro I – Ações Terapêuticas dos Canabinóides

Fármacos	Uso
Agonistas do $CB_1$ periférico	Estimulante do apetite Disfunções glandulares
Agonistas do $CB_2$	Processo inflamatório periférico e dor aguda
Antagonistas do $CB_1$	Deficiência de memória Tratamento da obesidade Dependência alcóolica

e daí, pela circulação, para o encéfalo. As diferenças individuais na técnica de fumar podem trazer muitas variações, como, por exemplo, em relação ao volume aspirado. Cada “tragada” apresenta uma profundidade de inalação para dentro do pulmão e duração da retenção da fumaça nos alvéolos também torna o nível no plasma imprevisível, dependente do volume e da frequência respiratória. Com isso, pode-se ter um rápido pico de ação de alta intensidade e curta duração. Os efeitos em geral são imediatos, alcançando o máximo de ação em 20 a 30 minutos após o uso, podendo durar por duas a três horas <sup>14</sup>.

O  $\Delta^9$ -THC pode ser inalado sem levar a Cs à combustão <sup>15</sup>, por meio de um vaporizador (Volcano®), aparelho recomendado sobretudo para doentes debilitados que a consomem com fins terapêuticos. Pela sua alta lipossolubilidade, atravessa com rapidez a membrana alveolar, entrando no sangue pelos capilares pulmonares e daí levado rapidamente ao coração e bombeado diretamente ao encéfalo; desse modo, o pico de ação pode ser tão rápido quanto uma injeção venosa. A meia-vida de eliminação ( $T_{1/2\beta}$ ) do  $\Delta^9$ -THC pode ser maior que 48 horas, o que explica por que seus metabólitos são encontrados no plasma e na urina até mesmo dias após seu consumo <sup>16</sup>.

Um estudo recente sobre os efeitos da Cs fumada utilizou para análise técnicas de cromatografia e espectrometria de massa para determinação qualitativa e quantitativa do  $\Delta^9$ -THC e seus principais metabólitos (THC-COOH e THC-OH) em amostras de plasma e saliva. Considerou-se  $18,2 \pm 2,8$  mg, baixa dose inalada, e  $36,5 \pm 5,6$  mg, alta dose. As concentrações no plasma logo após o fumo foram, respectivamente,  $47,8 \pm 35,0$  e  $79,1 \pm 42,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  e diminuíram menos que  $1$   $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  durante seis horas. A  $T_{1/2\beta}$  do  $\Delta^9$ -THC foi de  $1,4 \pm 0,1$  h. A  $T_{1/2\beta}$  dos metabólitos foi significativamente mais alta, HC-OH de  $2,0 \pm 0,3$  h e THC-COOH de  $3,4 \pm 0,9$  h, quando comparadas com o  $\Delta^9$ -THC. As concentrações na saliva foram bem mais altas logo após o fumo:  $900 \pm 589$  e  $1041 \pm 652$   $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (baixa e alta dose, respectivamente), mas sua determinação é considerada controversa, já que a presença de THC poderia ser atribuída à contaminação da cavidade oral durante o consumo. A  $T_{1/2\beta}$  do  $\Delta^9$ -THC na saliva foi de  $1,5 \pm 0,6$  h, não muito diferente do plasma. Apesar de as velocidades de eliminação do  $\Delta^9$ -THC no plasma e na saliva se mostrarem similares, não há correlação com a concentração, onde há uma grande desigualdade. Isso demonstra que o compartimento oral e a farmacocinética do  $\Delta^9$ -THC ainda não foram suficientemente compreendidos <sup>17</sup>.

## FARMACODINÂMICA

O principal efeito psicoativo da Cs é a ampliação da capacidade mental, tornando a mente consciente de aspectos normalmente inacessíveis a ela. Acredita-se que isso se deva à desabilitação de filtros que bloqueiam sinais relacionados com variadas funções do sistema nervoso central, incluindo os sentidos, as emoções, a memória, além de

funções do subconsciente que alcançam o consciente. A Cs fumada é considerada uma droga psicótica leve. Pode provocar alucinação, euforia, loquacidade, risos imotivados, diminuição da fadiga a esforços, alteração da percepção do tempo, aumento da percepção das cores, sons, texturas, e aumento exagerado do apetite, sobretudo voltado para o consumo de carboidratos. Além das características excitatórias, pode ser depressora, com efeitos de relaxamento físico, tranquilidade e sensação de bem-estar. Altas doses produzem alterações cognitivas (memória e atenção), disforia, podendo gerar ansiedade a crises de pânico e sensação de perda de controle (“medo de enlouquecer”), especialmente em usuários recentes.

Os efeitos físicos são muitos: taquicardia, hiperemia conjuntival, xerostomia, redução da acuidade auditiva, aumento da acuidade visual, midríase, broncodilatação, diminuição da percepção dolorosa, hipotermia, tonturas, incoordenação motora e hipotensão ortostática <sup>18</sup>.

Esses efeitos estão na dependência de fatores geográficos e climáticos que vão interferir na qualidade da planta, na experiência prévia e sensibilidade do usuário e ambiente do consumo. Normalmente os efeitos da Cs permanecem de duas a três horas, mas podem se prolongar pelo elevado acúmulo no tecido adiposo.

## USO TERAPÊUTICO

### Canabinóides Sintéticos

O uso dos canabinóides ativos puros, com composição, estabilidade e dose precisamente conhecidas, foi proporcionado pelos avanços nas pesquisas química e farmacológica. Nos últimos anos, foram sintetizados vários compostos canabinóides, se contrapondo a erva *in natura*, que apresenta potência e composição variadas.

A primeira medicação obtida diretamente da planta *Cannabis sativa* foi sintetizada no laboratório britânico *GW Pharmaceuticals* a partir dos princípios ativos  $\Delta^9$ -THC e canabidiol, um canabinóide sem efeito psicotrópico. Submetida a testes clínicos e aprovada para prescrição médica, sua apresentação em *spray* oral (Sativex®) permite dose individualizada, sendo titulada pelo próprio paciente de acordo com sua resposta. Pacientes com dor oncológica, neuropática e esclerose múltipla fazem em média em 8 a 12 aplicações de *spray* por dia, consumindo cerca de 2,7 mg de  $\Delta^9$ -THC (22 a 32 mg por dia) e 2,5 mg de canabidiol (20 a 30 mg por dia). É comercializado no Canadá, onde seu uso foi aprovado <sup>19</sup>. Atualmente também há no mercado o THC sintético denominado dronabinol (Marinol®) que administrado na dose oral de 7,5 mg resulta em significativa redução da pressão intra-ocular no glaucoma <sup>20</sup>. Estudos clínicos realizados em 204 pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e 469 pacientes com câncer terminal e síndrome de anorexia-caquexia indicaram dronabinol para aumentar o apetite e manter peso <sup>11</sup>. Testes com nabilona, outro canabinóide sintético, foram realizados para avaliar a eficácia te-

rapêutica por vias oral e sublingual em pacientes com dor secundária a esclerose múltipla, lesão do plexo braquial, dor ciática, neuralgia do trigêmeo, dor orofacial e neuropatia periférica. A dose de 0,25 a 3 mg por dia produziu efeitos em 30% dos pacientes que relataram melhora da qualidade do sono, ansiedade e espasmos musculares; 25% não toleraram o tratamento, considerando-se como efeitos indesejáveis mais freqüentes a disforia e sonolência. O restante dos pacientes submetidos previamente ao Cs demonstrou preferência por essa substância <sup>11</sup>. A nabilona (Cesamet<sup>®</sup>) em cápsulas de 1 mg é liberada para uso no Canadá <sup>5</sup>. Com indicação para alívio da dor neuropática crônica, refratária a tratamentos analgésicos convencionais, ainda apresenta efeito antiemético em pacientes oncológicos, podendo ser administrada duas a três vezes ao dia <sup>22</sup>.

### USO DO CANNABIS NA DOR AGUDA

A partir dos resultados de investigações experimentais e estudos clínicos é consenso que a Cs e os canabinóides oferecem benefícios aos pacientes sem possibilidades de cura <sup>3</sup>, como a SIDA, câncer terminal e portadores de doenças neurológicas, como esclerose lateral amiotrófica (ELA) <sup>23</sup>. Exemplos do amplo espectro de aplicações medicinais estão apresentados no quadro II. Para se utilizar os canabinóides como analgésicos, devem ser consideradas limitações que essa alternativa terapêutica apresenta. Além da variedade dos compostos existentes e sua aplicação em cada estudo, é necessário dispor de questões e respostas para o debate que não é apenas médico, mas também ideológico, político e econômico <sup>11</sup>.

O uso de canabinóides na dor aguda, em especial na dor pós-operatória, vem despertando interesse e alguns autores já descreveram os resultados de suas observações. Estudo realizado em mulheres submetidas à histerectomia abdominal, que foram mantidas com analgesia por meio de analgesia controlada pelo paciente (ACP) com morfina nas

primeiras 24 horas e, subseqüentemente, após descontinuação da infusão foram utilizadas cápsulas de THC (5 mg) ou placebo, não mostrou diferença significativa entre a necessidade de analgésicos de resgate ou na avaliação da dor nas primeiras seis horas de avaliação entre os dois grupos (THC e placebo). A crítica a esse estudo é que a dose de THC usada foi fixa e baixa para todas as pacientes e utilizada como dose única <sup>24</sup>. A eficácia da nabilona (Nabilone<sup>®</sup>), um canabinóide sintético administrado por via oral, foi estudada por Beaulieu, que utilizou doses diferentes da substância (1 e 2 mg), cetoprofeno e placebo em estudo duplamente encoberto e aleatório, que comparou os efeitos de três administrações em período 24 horas de pós-operatório em procedimentos de grande porte. Esses pacientes eram mantidos com infusão de morfina por meio de sistema controlado pelo paciente. Não foi observada diferença no consumo de morfina entre os grupos, mas os níveis avaliados de dor foram significativamente mais altos no grupo que utilizou a dose de 2 mg de nabilona. Não foram observadas outras diferenças significativas entre os grupos, nem efeitos adversos importantes foram notados <sup>25</sup>. Contrariamente a hipótese principal do estudo, doses maiores de nabilona na presença de morfina estão associadas a níveis de dor mais elevados em pacientes submetidos a operações de grande porte. As críticas a esse estudo recaem no pequeno número de pacientes e na inclusão de pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas diferentes, ortopédicas e ginecológicas, apesar de terem sido consideradas como de grande porte. Estudo realizado por Holdcroft e col. apresentou resultados parciais de efeitos analgésicos e adversos com a utilização de extrato oral de Cs (Cannador<sup>®</sup>). Os autores utilizaram a técnica de doses crescentes (5, 10 e 15 mg de THC) em 65 pacientes após a interrupção de infusão controlada pelos pacientes de morfina. O estudo foi interrompido porque a dose de 15 mg ocasionou episódio grave de resposta vasovagal. Os autores concluíram que a dose ótima seria de 10 mg <sup>26</sup>.

A conclusão obtida por esses últimos estudos publicados mostra que os canabinóides ainda não se mostraram eficientes para o combate da dor pós-operatória.

Quadro II – Efeitos e Ações da *Cannabis sativa* e Canabinóides

Efeitos ansiolíticos e euforizantes, para ansiedade e depressão
Ação anticonvulsivante
Analgesia, inclusive para dor neuropática
Percepção de dor diminuída, aumento da tolerância a dor
Estímulo do apetite no estado de caquexia
Ação antiemética
Redução da saliva em pacientes (ELA)
Relaxamento muscular para alívio da espasticidade
Diminuição da pressão intra-ocular, útil nos casos de glaucoma
Atividade antitumoral e antiinflamatória no câncer

### RISCOS PARA A SAÚDE E DEPENDÊNCIA

Sabe-se que diversos tipos de canabinóides além de apresentarem atividade terapêutica produzem efeitos psicotrópicos que podem limitar seu uso como medicamento. Usuários inexperientes podem apresentar predomínio de efeitos desagradáveis (*bad trip*), com aumento da ansiedade, angústia, medo, tremor e sudorese. O uso abusivo produz reações mais lentas, diminuição da acuidade para tarefas psicomotoras e do tônus muscular levando a ataxia. A diminuição do estado de alerta pode produzir sonolência. Esses fatores podem elevar o risco em inúmeros acidentes, inclusive automobilísticos. Algumas funções cognitivas são afetadas, como a fluência ao falar, a atenção e a memória de curto pra-

zo e podem causar diminuição do aprendizado com o uso prolongado da substância. Esses efeitos indesejáveis são fatores significativos para desencadear e potencializar quadros de esquizofrenia em indivíduos psicopatológicos previamente<sup>35</sup>. A síndrome de intoxicação crônica manifesta-se com quadros de confusão mental, alucinações e paranóia, mas pode produzir também efeito depressor no SNC, com depressão e apatia. Ainda não está claro se essas alterações cognitivas associadas ao uso crônico podem melhorar com a abstinência prolongada ou os déficits neuropsicológicos podem ser irreversíveis; estudos investigando essa possibilidade serão necessários para conclusões mais consistentes<sup>36</sup>.

No aparelho respiratório, os dados disponíveis são controversos. Há demonstrações de aumento no risco de desenvolver bronquite crônica ou câncer de pulmão em usuários crônicos, porém outros estudos não evidenciam alterações histológicas pré-cancerosas no epitélio brônquico<sup>37</sup>. As toxinas irritantes da árvore traqueobrônquica têm sido atribuídas ao resultado da combustão pela *Cs* fumada, o que não aconteceria com a utilização pelo vaporizador<sup>38</sup>. Outro estudo aponta para doença pulmonar obstrutiva crônica, mas também não é conclusivo, já que a maioria dos fumantes crônicos de *Cs* é também fumante crônico de tabaco e esses efeitos podem ser aditivos<sup>39</sup>.

No sistema cardiovascular, apenas usuários com história de angina prévia poderiam evoluir com precordialgia devido ao aumento da demanda do miocárdio pela taquicardia. Em virtude da sua baixa toxicidade não há registros de óbito, exclusivamente por *overdose* de *Cs*<sup>37</sup>, mas em decorrência dos efeitos psicoativos, como acidentes causados sob efeito da droga. A falta de receptores para canabinóides no tronco encefálico pode explicar a pouca letalidade verificada pelo delta-9-THC, uma vez que o tronco encefálico regula a respiração e outras funções vitais<sup>13</sup>. Estima-se que a dose letal em humanos seja cerca de 1.000 vezes a dose necessária para produzir os efeitos psicoativos<sup>40</sup>.

No sistema endócrino, efeitos como diminuição da testosterona, com conseqüente diminuição da libido masculina, diminuição do número de espermatozoides, diminuição de hormônio luteinizante e prolactina, alteração no período menstrual e ciclos anovulatórios são atribuídos ao uso crônico de *Cs*<sup>37</sup>. Quando usada durante a gestação provoca o nascimento de crianças com peso abaixo do normal<sup>35</sup>. Estudos evidenciam que a exposição intra-uterina pode gerar transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças e predisposição ao consumo da droga na vida adulta, por causa dos efeitos deletérios no SNC, detectados em imagens de ressonância magnética<sup>41</sup>.

De todos esses riscos, possivelmente o mais prevalente seria o desenvolvimento da síndrome de dependência. Sabe-se que esse risco aumenta conforme a extensão do consumo, mas em decorrência da dificuldade de se quantificar a dose que atinge a corrente sanguínea, não há doses de THC formalmente definidas como geradoras ou precur-

soras de dependência. Os efeitos psicotrópicos responsáveis por desenvolverem a síndrome ainda não são bem conhecidos apesar dos vários estudos sobre as propriedades e o abuso da *Cs* realizados na atualidade<sup>18</sup>. Contudo, sua ocorrência é reconhecida cientificamente no usuário que apresenta deterioração clinicamente significativa no período de 12 meses e que se manifesta por três (ou mais) dos itens enumerados no quadro III, elaborados pela Associação Americana de Psiquiatria e publicados em seu manual, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*<sup>42</sup>.

#### Quadro III – Critérios Diagnósticos para a Dependência

Tolerância
Abstinência
Consumo freqüente em quantidades maiores/durante períodos mais longos (consumo maior que o pretendido)
Esforços sem sucesso para eliminar/controlar o uso da substância (tentativas frustradas de interrupção do uso)
Grande quantidade de tempo despendido para obtenção da substância e na recuperação de seus efeitos (tempo gasto com a droga)
Abandono de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em função do uso da substância (droga como prioridade)
Uso contínuo, apesar do conhecimento do problema persistente, recorrente físico ou psicológico que tenha sido causado ou exacerbado pela substância (uso da droga a despeito dos problemas por ela causados)

#### PERSPECTIVAS FUTURAS

O desenvolvimento de novos veículos que permitam a solubilidade da formulação de *Cs* poderá torná-la viável para administração tópica ocular, bem como a maior utilização da via inalatória para a obtenção de efeitos sistêmicos rápidos sem riscos atribuíveis ao fumo.

Pesquisas irão, provavelmente, desenvolver novos análogos sintéticos, com melhor separação entre os efeitos terapêuticos e colaterais, como a indesejável psicoatividade.

É importante a realização de mais estudos por meio de observações sistemáticas, para que o seu uso venha possibilitar também o tratamento dor aguda, inclusive pós-operatória<sup>43</sup>.

A *Cs* ao longo de sua história sempre suscitou e ainda suscitará muitas discussões. Atualmente, como é considerada droga ilícita, os dados mundiais não afastam e nem dão suporte efetivo para o uso medicinal, talvez pelo temor de estimular o uso não-legal da droga. A tensão gerada entre aqueles que defendem sua proibição, legalização, ou o consumo com finalidades medicinais não chegou ao fim; cer-

tamente, dentro de mais alguns anos, essas respostas aparecerão. Perspectivas científicas apontam a substância como opção de tratamento, proporcionando finais de vida mais dignos para alguns pacientes.

## CONCLUSÃO

O THC puro e seus análogos mostraram significativos benefícios terapêuticos para alívio de náuseas e vômitos e para o estímulo do apetite em pacientes inapetentes<sup>3</sup>.

Estudos em vários países demonstraram também sua utilidade na prática clínica pelos efeitos analgésicos e de antiespasticidade<sup>3</sup>.

O efeito anticonvulsivante do canabidiol é suficientemente promissor para justificar a realização de novos testes de ensaio clínico<sup>3</sup>.

A utilização da erva *in natura* através do fumo poderia ser justificada por motivos humanitários em pacientes sem possibilidade de cura e já acostumados ao uso por essa via, e estudos demonstraram sua efetividade. Contudo, ainda é prematuro recomendá-la em pacientes crônicos, com risco de doença inflamatória crônica ou câncer das vias aéreas, que poderiam estar associados a esse uso<sup>2</sup>.

Sua ação na redução da pressão intra-ocular no glaucoma, na broncodilatação na asma e em pacientes enfisematosos graves ainda não demonstrou ser suficientemente efetiva, de longa duração e confiável para prover base válida de uso terapêutico, alguns estudos avançam nessa direção<sup>34</sup>. Para que os canabinóides sejam inseridos no arsenal terapêutico, é necessária melhor compreensão da farmacocinética em uso prolongado e dos mecanismos de ação da substância e seus derivados.

Agradecimentos ao Dr. Peter Spiegel e a Dra. Lilian Henne-  
mann, nossos incentivadores.

---

## ***Cannabinoids in Chronic Pain and Palliative Care***

Laura Bonfá, M.D.; Ronaldo Contreiras de Oliveira Vinagre, TSA, M.D.; Núbia Verçosa de Figueiredo, M.D.

## INTRODUCTION

The history of the medical use of *Cannabis sativa* (*Cs*) is long, and it has been known in several parts of the world since Ancient times. There are reports that in China, in 2737 BC, the emperor Shen-Nung prescribed it to treat beriberi, malaria, gout, rheumatism, constipation, and fatigue<sup>1</sup>. The knowledge of its use seems to have arisen in the region of the Himalayas and India. It was used in Traditional Indian

Medicine to treat conditions similar to those observed nowadays in several medical prescriptions, for analgesia and sedation, as neuromuscular relaxant, anticonvulsant, as an appetite stimulant, anti-pyretic, and in alcohol and opioids detoxification.

Centuries later, in 1799, it was introduced in Europe when Napoleon returned from Egypt with seedlings of *Cs*, triggering the interest of the scientific community due to its sedative effects and ability to relieve pain. In 1839, the English professor and physician, William O'Shaughnessy, while working in India, reported the use of high doses of *Cs* to treat spastic and convulsive disorders, such as tetanus, hydrophobia, cholera, and *delirium tremens*, in the first scientific study on the subject<sup>2</sup>. In 1844, O'Shaughnessy returned to England, and introduced *Cs* in western medicine and pharmacopeia, first in the United Kingdom and later in the United States, a country that adopted it as sedative, hypnotic, and anticonvulsant medication, in the form of an extract<sup>3</sup>.

In the western world, use of this substance for its psychoactive effects was, initially, circumscribed to determined ethnic groups or minority professional categories. But, from the XIX Century on, commissions of experts started to express their opinions on the commercialization of this substance and to investigate its impact on the health of individuals. Although several studies had concluded that the substance was relatively safe, public administration in several countries limited its use only for medicinal purposes. In the 1960s, its recreative consumption increased considerably in the United States and Europe associated with a change in young people regarding traditional values and practices. Drugs represented a form of defiance and a way to pose against the capitalist system at that time.

The recreative interest on *Cs* declined when its use by the youth was no longer a novelty. Its medical use also started to decline with the loss of support by the medical community, society in general, and even because the drug represented defiance to society itself, and due to the development of drugs considered to be superior, with more predictable effects, and whose doses could be better controlled. Therefore, *Cs* would have to be improved considerably by researchers to recover the interest of the medical community. This happened in the 1990s, with new discoveries involving endogenous cannabinoid receptors, which indicated new therapeutic uses of this drug.

## PHARMACOLOGY

The research on *Cs* and its effects started to gain legitimacy with the identification of its chemical structure, the possibility of obtaining isolated components of the drug, and the knowledge on how it could work in the organism. Besides its active component, delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), *Cs* contains more 65 substances called phytocannabinoids (PC). Mechoulam, in Israel, as well as Claussen and Korte, in Germany, were able to conclude the complete synthesis of

those compounds. After the determination of their structure, they started to study their activities, listing their effects on neurons, and identifying cannabinoid receptors (BC) in those cells, showing an affinity between those receptors and the compounds. Since then, several discoveries have been revolutionizing the pharmacology of cannabinoids. Two types of cannabinoid receptors were discovered: CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. CB<sub>1</sub> receptors are located in the central nervous system (CNS), in areas that can mediate most of the effects on cognitive function, pain, and short term memory (cerebral cortex and hippocampus), motor control and coordination (basal ganglia and cerebellum), and hypothermia and hyperphagia (hypothalamus) <sup>4</sup>. They are also found in the spinal cord, dorsal spinal cord ganglia, intestinal nervous system, adipocytes, endothelial cells, hepatocytes, muscular tissue, and gastrointestinal tract.

CB<sub>2</sub> receptors can be found in the peripheral system, and are related with the immunological system, T cells, B cells, spleen, tonsils, and activated microglial cells <sup>5</sup>. Delta-9-tetrahydrocannabinol binds to both receptors equally, while the other cannabinoids have greater affinity for one of the receptors. Since there are no PCs in the brain, the existence of those receptors would imply that some endogenous compound binds them. Thus, a molecule very similar to Δ<sup>9</sup>-THC, named anandamide (N-arachidonylethanolamide) was isolated. The word comes from the Sanskrit word for "bliss". In the Veda religion, *Cs* was called *ananda*. Anandamide is less potent than THC and it has a shorter duration of action in the brain <sup>3</sup>.

Recently, it was discovered that compounds in chocolate are chemically related to anandamides, and can interact with the cannabinoid system. This could explain the irresistible attraction that some people have for chocolate <sup>6</sup>. Three endocannabinoids (EC) have been discovered: anandamide (N-arachidonylethanolamide), 2-arachidonoylglycerol (2-AG), and 2-arachidonoyl ether, synthesized from membrane phospholipids in post-synaptic neurons, and are related to the prostaglandins <sup>3</sup>. Endocannabinoids are not stored in vesicles, and are released immediately after post-synaptic stimulation to modulate pre-synaptic neurons, a process called retrograde neurotransmission. They act "on demand", are triggered when necessary, and work to modulate the function of other modulators. Their action is terminated with their reuptake into pre-synaptic terminations, followed by their metabolism <sup>7</sup>.

Cannabinoid receptors are inserted in the cellular membrane, bound to G-proteins, the first components in the signal transduction process, and to the enzyme adenylate cyclase (AC). The binding of EC, PC, or synthetic cannabinoids (CSi) is triggered by the increase in intracellular calcium. Different reactions in several intracellular components, including the inhibition of AC, opening of potassium channels, decrease in signal transmission, and closure of calcium channels, which lead to a decrease in the release of neurotransmitters <sup>5</sup>, are triggered by this interaction.

The final result of this interaction depends on the type of cell, binding agent, and other molecules that might compete for the binding sites on this receptor. There are several antagonists of CBs that can be classified according to two factors: the potency of the interaction with CB, which determines the effective dose of the drug, and the efficacy, which determines the maximal extension of the signal that those drugs transmit to cells. The potency and efficacy of Δ<sup>9</sup>-THC are relatively small when compared with CSis; in general, CSis are more potent and effective than endogenous agonists. The development of synthetic cannabinoid derivatives with high affinity for each type of receptor was possible after those different types of receptors were isolated <sup>3</sup>. The first antagonist specific for the endocannabinoid receptor CB<sub>1</sub> was described in 1994, and was called SR141716 or Rimonabant <sup>8</sup>. This compound is being studied as appetite suppressant and in smoking cessation <sup>9</sup>. The specific antagonist of CB<sub>2</sub> receptor, SR144528, is being studied as a modulator of the immunologic response <sup>8</sup> (Chart I).

Cannabinoids have been used in the treatment of pain for many centuries. And, despite pre-clinical studies having demonstrated that they block pain response in the models tested, its use has not propagated, for legal and pharmacologic reasons, such as the psychotropic effects, instability of *Cs* extracts, unpredictable absorption, and water insolubility. However, in the last decade, scientific research has advanced in the attempt to determine the effects of cannabinoids in nociceptive neurotransmission <sup>10</sup>. Those studies improved our knowledge on the basic mechanisms and to develop pharmacological alternatives with more specific effects. Researchers have demonstrated an increase in the expression of CB<sub>1</sub> in the contralateral thalamus on a model of neuropathic pain, which might explain the greater efficacy of cannabinoids in chronic cases. Activation of CB<sub>1</sub> receptors is associated with the anti-hyperalgetic and anti-allodynic properties of cannabinoids <sup>11</sup>.

Studies have suggested that CB<sub>2</sub> receptors, classically related with immunologic response, are also implicated with antinociception. The administration of low doses of cannabinoids and sub-therapeutic doses of morphine, the nociceptive effect is potentiated by the synergistic action of both drugs. The concomitant administration of both drugs im-

Chart I – Therapeutic Actions of Cannabinoids

Drugs	Use
Peripheral CB <sub>1</sub> agonists	Appetite stimulant Endocrine dysfunction
CB <sub>2</sub> antagonists	Acute pain, peripheral inflammatory process
CB <sub>1</sub> antagonists	Memory deficit Treatment of obesity Alcohol addiction



proves the efficacy and safety of pain control, especially since cannabinoids do not cause respiratory depression <sup>12</sup>.

## PHARMACOKINETICS

Cannabinoids *in natura* can be administered by several ways. However, due to their high liposolubility, they need a vehicle that would allow its aqueous administration.

The pharmacokinetics of  $\Delta^9$ -THC varies with the way it is administered. Topical ocular or nasal administration would be possible; however, this preparation tends to be irritating. Cutaneous absorption from adhesives, by impregnation with the herb, could be very slow and, therefore, would not have clinical applications. Oral absorption is slow and varies, with the onset of action usually occurring after 30 to 60 minutes, and reaching a peak 2 to 3 hours after ingestion <sup>13</sup>. It can be added to cake or cookie dough to be ingested. The presence of foods and the partial destruction by the gastric acid influence the plasma concentration, increasing its bioavailability. It is metabolized in the liver <sup>12</sup>. The rectal administration (suppositories) is irregular, but could have a faster absorption, since it reaches the systemic circulation directly. The intravenous administration, in *bolus* or infusion, would be possible with a formulation to solubilize it, due to its low water solubility <sup>3</sup>.

It can be inhaled, smoked as a cigarette or in special pipes, prepared manually using dry leaves, flowers, and small stems of the plant. Usually, a "joint" (marijuana cigarette) contains between 0.5 to 1 g of the herb, which delivers approximately 20 mg of  $\Delta^9$ -THC. Smoking is the method better known and the best way to administer *Cs*. Most of the  $\Delta^9$ -THC is inhaled in the form of tetrahydrocannabinolic acid, which is converted to free and volatile THC by the combustion of the joint, and inhaled with the smoke, heading straight to the lungs and, from there to the circulation and the brain. Individual differences in smoking technique can cause many variations, for example, in the volume aspirated. Each "draft" has a different depth of inhalation into the lungs and duration of retention of the smoke in the alveoli, which also makes plasma levels unpredictable, dependent on the volume and respiratory rate. This can lead to a fast peak of action of high intensity and short duration. The effects are usually immediate, reaching a peak action in 20 to 30 minutes after smoking, and lasting up to 2 to 3 hours <sup>14</sup>.

Delta-9-tetrahydrocannabinol can be inhaled without combustion of *Cs* <sup>15</sup>, through a vaporizer (Volcano®) recommended for debilitated patients who use it for medicinal purposes. Due to its high lipid solubility, it crosses rapidly the alveolar membrane, reaching the blood through pulmonary capillaries and from there it is taken immediately to the heart and then pumped straight into the brain; thus, peak action can be as fast as an intravenous injection. The elimination half-life ( $T_{1/2\beta}$ ) of the  $\Delta^9$ -THC can be greater than 48 hours; this explains why its metabolites are found in plasma and urine even days after its use <sup>16</sup>.

A recent study on the effects of smoked *Cs* used chromatography and mass spectrometry for qualitative and quantitative determinations of  $\Delta^9$ -THC and its main metabolites (THC-COOH and THC-OH) in plasma and saliva samples. The inhaled dose of  $18.2 \pm 2.8$  mg was considered low, while  $36.5 \pm 5.6$  mg was considered a high dose. Plasma concentrations shortly after smoking were  $47.8 \pm 35.0$  and  $79.1 \pm 42.5$   $\mu\text{g.L}^{-1}$ , respectively, which decreased to less than  $1$   $\mu\text{g.L}^{-1}$  over 6 hours. The  $T_{1/2\beta}$  of  $\Delta^9$ -THC was  $1.4 \pm 0.1$  h. The  $T_{1/2\beta}$  of the metabolites was significantly higher; for THC-OH it was  $2.0 \pm 0.3$  h and for THC-COOH it was  $3.4 \pm 0.9$  h. Concentrations in the saliva were much higher shortly after smoking:  $900 \pm 589$  and  $1041 \pm 652$   $\mu\text{g.L}^{-1}$  (high and low dose, respectively), but its determination is considered controversial, since the presence of THC could be attributed to contamination of the oral cavity during smoking. The  $T_{1/2\beta}$  of  $\Delta^9$ -THC in the saliva was  $1.5 \pm 0.6$  h, which was not significantly different than the plasma concentration. Although the rate of elimination of  $\Delta^9$ -THC in the plasma and saliva were similar, it was not related to the concentration, and that showed a considerable difference. This demonstrates that the oral compartment and the pharmacokinetics of  $\Delta^9$ -THC are not completely understood <sup>17</sup>.

## PHARMACODYNAMICS

The main psychoactive effect of *Cs* is an increase in mental capacity, making the mind aware of aspects normally inaccessible. It is believed that this is secondary to the disablement of filters that block signals related to several functions in the central nervous system, including the senses, emotions, and memory, besides subconscious functions that reach the conscious mind. Smoked *Cs* is considered a mild psychotic drug. It can cause hallucinations; euphoria; loquacity; unmotivated laughs; decreased fatigue on exertion; change in time perception; increased color, sounds, and texture perception; and an exaggerated increase in appetite, especially for carbohydrates. Besides the excitatory characteristics, it also has depressor activities, causing physical relaxation, tranquility, and a feeling of well-being. High doses of *Cs* cause cognitive changes (memory and attention), dysphoria, it can lead to anxiety and panic attacks, and a feeling of losing control ("fear of going crazy"), especially in new users.

Cannabinoids has also several physical effects: tachycardia, conjunctival hyperemia, xerostomia, decreased hearing, increased visual acuity, mydriasis, bronchodilation, reduction in pain perception, hypothermia, dizziness, lack of motor coordination, and orthostatic hypotension <sup>18</sup>.

Those effects depend on geographical factors and weather conditions that interfere with the quality of the plant, prior experience and sensitivity of the individual, and the environment it is consumed in. Normally, the effects of *Cs* last 2 to 3 hours, but can be more prolonged due to increased accumulation in the adipose tissue.

## THERAPEUTICAL USE

### Synthetic Cannabinoids

The use of pure, active cannabinoids with known composition, stability, and dosages was possible due to the advances in chemical and pharmacological research. In the last several years different cannabinoid compounds have been synthesized, an improvement over the natural herb, in which the potency and composition vary.

The first medication obtained directly from the plant *Cannabis sativa* was synthesized in the British laboratory GW Pharmaceuticals from its active principles,  $\Delta^9$ -THC and cannabidiol, a cannabinoid devoid the psychotropic effects. It underwent clinical tests and was approved for medical use as an oral spray (Sativex®), which allows the patient to titrate the dose according to his/her needs. Patients with oncologic and neuropathic pain and multiple sclerosis apply the spray a mean of 8 to 12 times a day, which are equivalent to approximately 2.7 mg of  $\Delta^9$ -THC (22 to 32 mg/day) and 2.5 mg of cannabidiol (20 to 30 mg/day). It is sold in Canada, where its use was approved<sup>19</sup>. A synthetic THC, called dronabinol (Marinol®), which, in the oral dose of 7.5 mg, causes a significant reduction in intraocular pressure and, therefore, it is used in the treatment of glaucoma<sup>20</sup>. Clinical studies with 204 patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and 469 patients with terminal cancer and anorexia-cachexia syndrome indicated that dronabinol can be used to increase the appetite and maintain the weight of the patients<sup>11</sup>. Trials were done to determine the therapeutic efficacy of oral and sublingual nabilone, another synthetic cannabinoid, in patients with pain secondary to multiple sclerosis, brachial plexus damage, sciatic pain, trigeminal neuralgia, orofacial pain, and peripheral neuropathy. Doses of 0.25 to 3 mg/day were effective in 30% of the patients, who reported improvement in sleep quality, anxiety, and muscle spasms; 25% did not tolerate the treatment, and the most frequent undesirable effects were dysphoria and somnolence. The rest of the patients had previous exposure to Cs and expressed their preference for this substance<sup>11</sup>. Nabilone (Cesamet®) is approved for sale in Canada as 1-mg capsules<sup>5</sup>. It is indicated for the relief of chronic neuropathic pain refractory to conventional analgesics, and also has antiemetic activity in cancer patients; it can be administered 2 to 3 times a day<sup>22</sup>.

### CANNABIS FOR THE TREATMENT OF ACUTE PAIN

Based on the results of experimental and clinical studies, it is a *consensus* that Cs and cannabinoids offer benefits to patients who have no possibility of cure<sup>3</sup>, such as those with the AIDS, terminal cancer, and neurological disorders, like amyotrophic lateral sclerosis (ALS)<sup>23</sup>. Chart II shows examples of the wide spectrum of medical applications. To use cannabinoids as analgesics in the treatment of acute pain, one should consider the limitations of the therapeutic

Chart II – Actions and Effects of *Cannabis sativa* and Cannabinoids

Antianxiety and euphoria, for anxiety and depression
Anticonvulsant
Analgesia, including neuropathic pain
Reduced pain perception, increased tolerance to pain
Appetite stimulant in patients with cachexia
Antiemetic
Reduction in saliva production (ALS)
Muscle relaxant for the relief of spasticity
Reduction of intraocular pain; useful in the treatment of glaucoma
Anti-tumoral and anti-inflammatory activities in cancer

modality. Besides the variety of compounds available and its use in each study, the medical, ideological, political, and economical debate should be settled<sup>11</sup>.

There is an increase interest on the use of cannabinoids in acute pain, especially postoperative pain, and some authors have already reported the results of their observations. A study with women undergoing abdominal hysterectomy who, postoperatively, were treated with patient controlled anesthesia (PCA) with morphine in the first 24 hours, followed by capsules of THC (5 mg) or placebo, did not demonstrate significant differences on the need of rescue analgesia or pain evaluation between the two study groups (THC and placebo) in the first six hours. But in this study, a fixed, low dose of THC was administered to all patients as a single dose<sup>24</sup>. The efficacy of nabilone (Nabilone®), a synthetic oral cannabinoid, was studied by Beaulieu on a double-blind randomized study comparing the effects of the administration of 3 doses in 24 hours in the postoperative period of large surgeries, using different doses (1 and 2 mg), ketoprofen, and placebo. Patients were maintained on PCA with morphine. Differences in morphine consumptions were not observed among the three groups, but pain levels were significantly higher in patients treated with 2 mg of nabilone. Other significant differences, among the groups, in important adverse reactions, were not observed<sup>25</sup>. Contradicting the main hypothesis of the study, higher doses of nabilone in the presence of morphine were associated with higher pain levels in patients undergoing large size surgeries. The critics to this study include the small number of patients and inclusion of patients who underwent different surgeries, orthopedic and gynecological, although they were considered large size surgeries. A study by Holdcroft et al. presented partial results on the analgesic and collateral effects of the oral extract of Cs (Cannador®). The authors used increasing doses (5, 10, and 15 mg of THC) in 65 patients after the discontinuation of patient controlled infusion with morphine. The study was interrupted because the dose of 15 mg

caused a serious episode of vasovagal response. The authors conclude that 10 mg would be the optimal dose <sup>26</sup>. The last studies published indicate that cannabinoids are still not effective in the treatment of postoperative pain.

### HEALTH RISKS AND DEPENDENCY

It is known that besides the therapeutic activity, several types of cannabinoids also possess psychotropic effects that can limit their use as a medication. Inexperienced patients can develop, predominantly, unpleasant effects (bad trip), with increased anxiety, anguish, fear, tremor, and diaphoresis. The abusive use decreases reflexes, acuity for psychomotor tasks, and muscular tonus leading to ataxia. Reduced attention can cause somnolence. Those factors can increase the risk of several accidents, including car accidents. Some cognitive functions are affected, such as speech fluency, attention, and short-term memory; the prolonged use of those substances can slow learning. Those undesirable effects are important factors that trigger and potentiate schizophrenia in individuals predisposed to psychopathies <sup>35</sup>. The chronic intoxication syndrome manifests with mental confusion, hallucinations, and paranoia, but it can also cause depression of the CNS, leading to depression and apathy. It is not clear whether cognitive changes associated with the chronic use of those compounds improve after prolonged abstinence or if the neuropsychological changes can be irreversible; studies on those possibilities are necessary for more consistent conclusions <sup>36</sup>.

The data available on the respiratory system are controversial. There are indications of the increased risk for the development of chronic bronchitis or lung cancer in chronic users; however, other studies did not show pre-cancerous histological changes on the bronchial epithelium <sup>37</sup>. Toxins that produce irritation of the tracheobronchial tree have been attributed to the combustion of smoked Cs, which would not happen by using the vaporizer <sup>38</sup>. Another study indicated the development of chronic obstructive pulmonary disease; but this study is not conclusive, since most chronic smokers of Cs are also chronic cigarette smokers, and those effects can be additive <sup>39</sup>.

On the cardiovascular system, only users with a history of angina could evolve with chest pain secondary to the increased myocardial demand and tachycardia. Due to its low toxicity, there are no reports of death secondary to the isolated overdose of Cs <sup>37</sup>, but as a consequence of the psychoactive effects, such as accidents caused while under the influence of the drug. The lack of cannabinoid receptors in the brain stem could explain the low lethality of delta-9-THC, since the brain stem controls respiration and other vital functions <sup>13</sup>. It is estimated that the lethal dose in humans is approximately 1,000 times the dose necessary to produce the psychoactive effects <sup>40</sup>.

On the endocrine system, the chronic use of Cs is related with a reduction in testosterone levels and consequent reduction

in male libido and in the number of spermatozoids, reduction of luteinizing hormone and prolactin, change in menstrual period and anovulatory cycles <sup>37</sup>. Its use during pregnancy results on the birth of small for gestational age babies <sup>35</sup>. Studies have demonstrated that the intrauterine exposure to Cs can cause attention deficit hyperactivity disorder in children and predisposition for drug use as adults because of the deleterious actions on the CNS that have been detected in MRIs <sup>41</sup>.

Among all those risks, the development of Dependency Syndrome is more prevalent. It is known that this risk is increased with the cumulative use, but, due to the difficulty in quantifying the dose that reaches the blood stream, doses of THC that generate or are precursors of dependency have not been formally defined. Psychotropic effects responsible for the development of this syndrome are not well known despite several studies on the characteristics and abuse of Cs <sup>18</sup>. However, its occurrence is scientifically recognized on the user, who develops clinically significant deterioration over a 12-month period manifested by three (or more) of the items listed in chart III, which was elaborated by the American Association of Psychiatry and published in its manual, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) <sup>42</sup>.

Chart III – Diagnostic Criteria of Dependency

Tolerance
Abstinence
Frequent use of increasing amounts/longer periods (greater consumption than intended)
Unsuccessful efforts to eliminate/control the use of the substance (frustrated attempts to discontinue its use)
A large amount of time spent in obtaining the drug and to recover its effects (time spent with the drug)
Ignoring important social, occupational, or recreative activities (the drug is a priority)
Continuous use, despite the knowledge of the persistent problem, physical or psychological, that was triggered or caused by the drug (drug use despite the problems it causes)

### FUTURE PERSPECTIVES

The development of new vehicles that allow the solubility of Cs preparations makes the topical ocular administration possible, besides the greater use of the inhalational administration to obtain fast systemic effects without the dangers associated with smoking.

It is likely that new synthetic analogues, with better separation between therapeutic and collateral effects, such as the undesirable psychoactivity, will be developed.

It is important to undertake more studies, through systematic observations, to make its use possible for the treatment of acute pain, including postoperative pain<sup>43</sup>.

Throughout history, Cs has always created, and will still create, controversies. Currently, since it is considered an illegal drug, worldwide data does not rule out or support its effective medicinal use, probably out of fear of an increase in the illegal use of this drug. The tension generated among those who defend its prohibition, legalization, or medicinal consumption has not ended and, it is certain that in a few more years we will have those answers. Scientific perspectives indicate that it is a treatment option, providing a more dignifying end of life for some patients.

## CONCLUSIONS

It has been demonstrated that pure THC, and its analogues, have significant therapeutic benefits in the relief of nausea and vomiting, and as an appetite stimulant in inappetent patients<sup>3</sup>.

Studies undertaken in several countries have also demonstrated its utility in clinical practice due to its analgesic and antispasticity effects<sup>3</sup>.

The anticonvulsant effect of cannabidiol is sufficiently promising to justify new clinical assays<sup>3</sup>.

Use of the herb *in natura*, by smoking, could be justified on humanitarian grounds by patients without possibility of cure who are accustomed to use it; studies have demonstrated that it is effective. But it is still premature to recommend its use in chronic patients due to the risk of chronic inflammatory disorders or cancer of the airways associated with its use<sup>2</sup>. Its effects in the reduction of intraocular pressure in glaucoma, and the bronchodilation in patients with asthma or severe emphysema have not been shown to be strong enough, long-acting, and reliable to validate its therapeutic use; but some studies are gaining ground on this field<sup>34</sup>.

Better understanding on the pharmacokinetics of the prolonged use and mechanisms of action of cannabinoids and their derivatives are necessary to introduce them in the therapeutic armamentarium.

We would like to thank Dr. Peter Spiegel and Dr. Lilian Henemann for their incentive.

## REFERÊNCIAS – REFERENCES

- Bloomquist ER — Marijuana. Beverly Hills, California, Glencoe Press, 1968;19.
- Zuardi AW — History of *cannabis* as a medicine: a review. Rev Bras Psiquiatr, 2006;28:153-157.
- Kalant H — Medicinal use of *cannabis*: history and current status. Pain Res Manag, 2001;6:80-91.
- Pertwee, RG — Pharmacology of cannabinoids CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. Pharmacol Ther, 1997;74:129-180.
- Honório KM, Arroio A, Silva ABF — Therapeutical aspects of compounds of the plant *Cannabis sativa*. Quím Nova, 2006;29:318-325.
- Iversen L — *Cannabis* and the brain. Brain, 2003;126:1252-1270.
- Hillard CJ, Jarrhian A — Cellular accumulation of anandamide: consensus and controversy. Br J Pharmacol, 2003;140:802-808.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR et al. — Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. Neuropharmacol, 2004;47:345-358.
- Cox SL — Rimonabant hydrochloride: an investigational agent for the management of cardiovascular risk factors. Drugs Today, 2005;41:499-508.
- Walker JM, Huang SM — Cannabinoid analgesia. Pharmacol Ther, 2002;95:127-35.
- Duran M, Laporte JR, Capellà D — Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del *Cannabis* y el sistema cannabinoide. Med Clin, 2004;122:390-398.
- Siegling A, Hofmann HA, Denzer D — Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. Eur J Pharmacol, 2001;415:5-7.
- Julien RM — A Primer of Drug Action: a Concise, Nontechnical Guide to the Actions, Uses, and Side Effects of Psychoactive Drugs, 8<sup>th</sup> Ed., New York, Henry Holt, 1997;548.
- Cerro JCL — Drogodependências — *Cannabis*. Madri, Panamericana, 1998;191-214.
- MacRae EJBN — Redução de Danos para o Uso da *Cannabis*: Panorama Atual de Drogas e Dependências. 1<sup>a</sup> Ed., São Paulo, Atheneu, 2006;361-370.
- Mercolini L, Musenga A, Comin I — Determination of plasma and urine levels of Delta (9)-tetrahydrocannabinol and its main metabolite by liquid chromatography after solid-phase extraction. J Pharm Biomed Anal, 2007;47:156-163.
- Kauert GF, Ramaekers JG, Schneider E — Pharmacokinetic properties of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol in serum and oral fluid. J Anal Toxicol, 2007;31:288-293.
- Ribeiro M, Marques ACPR, Laranjeira R — Abuso e dependência da maconha. Rev Assoc Med Bras, 2005;51:247-249.
- Barnes MP — Sativex<sup>®</sup>: Clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. Exp Opin Pharm, 2006;7:607-615.
- Plange N, Arend KO, Kaup M — Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. Am J Ophthalmol 2007;143:173-174.
- Beal JE, Olson R, Laubenstein I — Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Manage, 1995;10:89-97.
- Berlach DM, Shir Y, Ware MA — Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. Pain Med, 2006;7:25-29.
- Chochinov HM, Breitbart W — Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine, New York, Oxford Univ Press, 2000;124-125.
- Buggy DJ, Toogood L, Maric S — Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. Pain, 2003;106:169-172.
- Beaulieu P — Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid on postoperative pain. Can J Anaesth, 2006;53:769-775.
- Holdcroft A, Maze M, Doré C — A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral *cannabis* extract (Cannador) for postoperative pain management. Anesthesiology, 2006;104:1040-1046.
- Russo E, Guy GW — A tail of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Med Hypotheses, 2006;66:234-246.
- Karst M, Salim K, Burstein S — Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. JAMA, 2003;290:1757-1762.
- Woolridge E, Barton S, Samuel J — *Cannabis* use in HIV for pain and other medical symptoms. J Pain Symptom Manage, 2005;29:358-367.

30. Mackie K — Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2006;46:101-122.
31. Carter G, Rosen BS — Marijuana in the management of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hosp Pall Care*, 2001;18:264-269.
32. Wade DT, Makela PM, House H — Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2006;12:639-647.
33. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H — Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma*, 2006;15:349-353.
34. De Petrocellis L, Melck D, Bisogno T et al. — Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders. *Chem Phys Lipids*, 2000;108:191-209.
35. Kalant H, Corrigal WA, Hall W — The Health Effects of *Cannabis*, Toronto, Centre for Addiction and Mental Health Research Foundation, 1999;145.
36. Jungerman FS, Laranjeira R, Bressan RA — Maconha: Qual a amplitude de seus prejuízos? *Rev Bras Psiquiatr*, 2005;27:5-6.
37. Kalant H — Adverse effects of *cannabis* on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004;28:849-863.
38. Hazekamp A, Ruhaak R, Zuurman L — Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci*, 2006;95:1308-1317.
39. Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE — The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*, 2000;95:1669-1677.
40. Abel, EL — *Marihuana, Tabaco, Alcohol y Reproduccion*. Madrid, Ed. Diaz de Santos, 1986;8.
41. Smith AM, Fried PA, Hogan MJ — Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an MRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol*, 2004;26:533-542.
42. American Psychiatric Association — *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 4ª Ed.*, Washington, American Psychiatric Association, 1994.
43. Holdcroft A, Maze M, Doré C — A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology*, 2006;104:1040-1046.

## RESUMEN

Bonfá L, Vinagre RCO, Figueiredo NV — Uso de Canabinoides en el Dolor Crónico y en Cuidados Paliativos.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** Muchos estudios han querido destacar la *Cannabis sativa* (Cs), por su potencial analgésico y por su capacidad de aliviar los síntomas relacionados con las enfermedades del sistema nervioso central. Sin embargo, la marihuana, como popularmente se conoce, por ser la más popular de las drogas ilegales en todo el mundo, genera un prejuicio tanto entre los legos como entre los profesionales que actúan en el área de la salud. Se intentó investigar el nivel de conocimiento actual y sus perspectivas de utilización para comprender mejor sus acciones y efectos en la investigación experimental y en la práctica médica en pacientes con enfermedades degenerativas neurológicas o en aquellos que estén fuera de posibilidades de cura, atendidos en programas de cuidados paliativos.

**CONTENIDO:** Su uso terapéutico no es reciente. El presente estudio suministra una revisión del historial y de la y farmacología de la Cs, el desarrollo de su uso terapéutico a través de los cannabinoides sintéticos, el conocimiento científico actual, sus consecuencias orgánicas y psíquicas, demostrando sus opciones de uso clínico y perspectivas futuras.

**CONCLUSIONES:** El delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) puro y sus análogos presentan aplicabilidad clínica, mostrando beneficios. El desarrollo de las sustancias sintéticas puras, buscando la atenuación de efectos psicoactivos no deseados nos muestra perspectivas favorables para su utilización en el futuro. Estudios más detallados deberán ser realizados. Debates amplios serán necesarios para crear normas de formulación y disponibilidad con fines médicos, al tratarse de una sustancia que genera prejuicio por su comercialización y utilización ilegal y porque también a su uso se le achaca el misticismo.