

QUAL A EFICÁCIA DOS CANABINÓIDES NA ESCLEROSE MÚLTIPLA? E QUAIS SÃO OS EFEITOS SECUNDÁRIOS?

Mariana Gurbindo Flores¹, Joelson Santos Silva²

Faculdade Integrada De Patos,¹, Universidade Federal de Pernambuco², marianagurbindoflores@gmail.com

Resumo: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa, crônica, inflamatória e desmielinizante de origem imune que afeta pessoas entre 16 e 35 anos de idade, onde 36% a 82% dos pacientes relatam dor como um sintoma comum. EM tem uma prevalência mundial de 4,41 por 100.000 pessoas, afetando cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo e cerca de 400.000 nos Estados Unidos. No Brasil, estimativas mostram uma incidência de cerca de 30 casos/100.000 habitantes. A síndrome da dor neuropática do tipo central são apresentadas por uma lesão ou disfunção do sistema nervoso central, causando incapacidade e redução da qualidade de vida dos pacientes. Inúmeros estudos sugerem que o Sistema Endocanabinóide (SE) influencia, de forma positiva, na fisiopatologia da EM e outras doenças, tais como, Alzheimer, dor neuropática, doença de Huntington e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), apontando os fitocanabinóides como terapêuticos promissores. Por tal motivo a identificação e clonagem dos dois principais receptores canabinóides (CB1 e CB2) e a descoberta de seus ligantes endógenos foram de fundamental importância para compreensão dos mecanismos e do papel do SE na modulação de diversas funções do organismo. O principal objetivo desse trabalho é realizar uma revisão da literatura que permita demonstrar a eficácia analgésica e efeitos secundários dos canabinóides no tratamento do tipo da dor neuropática central em pacientes com EM e desta forma, proporcionar uma melhor compreensão do envolvimento desse sistema nas doenças neurodegenerativas especificamente na EM e dos fitocanabinóides como uma perspectiva terapêutica no tratamento da EM. Pesquisas sugerem que os canabinóides atuam induzindo a apoptose de células T e macrófagos e inibindo a proliferação de leucócitos e a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Esses eventos são responsáveis pelo desencadeamento de uma exacerbada resposta autoimune inflamatória no tecido nervoso, responsável pelo desenvolvimento de quadros progressivos irreversíveis vistos nas doenças neurodegenerativas. Realizamos uma estratégia de pesquisa para identificar estudos clínicos randomizados sobre o tratamento da dor neuropática do tipo central em EM com canabinóides, depois de realizar buscas e pesquisas extensas com base de dados indexados, PubMed, Cochrane Library, Lylacs, Scielo, Proquest e Medline, onde foram selecionados seis estudos comparando canabinóides versus placebo. Com base nos artigos analisados concluímos que há uma redução significativa da dor neuropática do tipo central em pacientes com EM com a administração de

(83) 3322.3222

contato@congrepics.com.br

www.congrepics.com.br

canabinóides e os efeitos secundário são leves, os mais comuns são: tontura, sonolência, xerostomia e alteração do equilíbrio. Todavia, não alteram a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: esclerose múltipla, dor, canabinóides, dronabinol.

Introdução:

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa, crônica, inflamatória e desmielinizante(1). EM afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas a nível mundial, com uma prevalência de 4,41 por 100.000, cerca de 400.000 nos Estados Unidos(2,3). Estudos demonstram que a EM afeta mais as mulheres do que os homens, assim como afeta mais caucasianos do que negros(4,5). A Cannabis, conhecida popularmente no Brasil como maconha, pertence à família Cannabaceae e apresenta 03 principais subespécies: Cannabis sativa, Cannabis indica e a Cannabis ruderalis, podendo diferir na quantidade de canabinóides entre as espécies (7). Os indivíduos afetados pela EM apresentam grande prejuízo na sua qualidade de vida, por se caracterizar como doença incapacitante, cujo tratamento atual é complexo e não alivia todos os sintomas ou não apresenta a eficácia ideal esperada. Nesse sentido, o uso de fitocanabinóides tem se tornado uma importante ferramenta no oferecimento de farmacoterapia alternativa. No entanto, na última década os canabinóides tem sido muito estudados no tratamento da dor; mas ainda não tem sido encontrado ensaios clínicos que apresente uma comparação entre os diferentes estudos existentes no tratamento da dor neuropática do tipo central com canabinóides na EM, que permitam concluir qual o medicamento mais efetivo para o controle da dor nos pacientes com esta patologia específica e que produza menos efeitos secundários; por isso foi decidido realizar esta revisão sobre a eficácia e segurança dos canabinóides para o tratamento da dor neuropática nos pacientes com EM. É importante termos em conta que as estratégias no cuidado dos pacientes com EM são multifacetárias e envolvem um diagnóstico precoce, tratamento adequado, educação ao paciente, ao núcleo familiar e o suporte de um sistema de saúde para melhorar a qualidade de vida com um tratamento integral no enfoque biopsicosocial.

Fisiopatologia da EM:

A patogênese da EM baseia-se no fator genético com predomínio dos alelos do Complexo Maior de Histocompatibilidade (CMH) II, os marcadores DR15, DQ6, DRB1 e DR4 entre outros; e o fator ambiental (6-8). Do ponto de vista imunológico, a falta de mecanismos de regulação local dentro do cérebro nos locais de inflamação fazem com que predominem os infiltrados perivasculares de

células CD8+, provocando formação de placas que se agrupam ao redor dos ventrículos laterais, o corpus callosum, o córtex cerebral, a massa branca subcortical, os nervos ópticos e o tronco cerebral. O edema secundário da reação inflamatória é produzido pelos linfócitos T que segregam interleucina 17 (IL-17) e o controle dado pelas IL-23. IL-17 e IL-22 afetam a barreira hematoencefálica, permitindo a penetração eficiente das células T apoiadoras 17 (Th 17) no cérebro, onde geram uma reação inflamatória a nível neuronal produzindo efeitos desmielinizantes e a indução de apoptosis por cascata de sinalização (6-8). No início da etapa secundária progressiva, as zonas já existentes com desmielinização axonal difusa e degeneração neuronal, são lestes permanentes por acumulação de processos de fosforilação, e crescem lentamente pela expansão da inflamação cerebral, onde desaparece a substância branca e a ativação difusa do parênquima micróglial, o que gera anomalias na massa branca que não se visualiza na ressonância magnética (9-11). O curso clínico caracteriza-se por ser progressivo e degenerativo onde os principais sintomas são: alteração da sensibilidade, espasticidade dos membros, diminuição da força motora, disartria, diplopia, diminuição da capacidade visual e a bem conhecido dor neuropática, a qual surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta a nível central o sistema somatossensorial (12).

Metodologia:

Para fazer esta revisão tomaram-se os artigos publicados entre fevereiro de 2000 a fevereiro de 2016 em revistas indexadas, sobre estudos que tiveram relação com o uso de canabinóides para o tratamento da dor neuropática do tipo central em pacientes com EM, de qualquer sexo, os quais avaliaram a intensidade da dor antes e depois do tratamento utilizando a escala numérica da dor, e os resultados da avaliação metodológica dos artigos por meio da escala de Jadad foram maiores ou iguais a três. Todos os artigos foram sobre ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo. Depois de fazer uma intensiva revisão nas bases de dados como a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados (PubMed) (2000 – Fevereiro, 2016), Cochrane Library (2000 – Fevereiro, 2016), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lylacs) (2000 – Fevereiro, 2016), Scientific Electronic Library Online (SciELO) (2000- Fevereiro, 2016), Proquest (2000 – Fevereiro, 2016), Medline (2000 – Fevereiro, 2016), encontraram-se 48 artigos em revistas indexadas, dos quais excluíram 32 por ser de formatos diferentes a ensaios clínicos controlados (revisões sistemáticas, artigos descritivos, comentários); dos 16 artigos escolhidos excluíram-se aqueles que não mostraram tratamento para o manejo da dor neuropática central em EM, se não que referiam-se

ao tratamento da dor neuropática em geral. Como resultado final foram encontrados seis artigos que cumpriram todos os critérios de seleção estabelecidos para esta revisão.

Resultados e discussão:

Nos diferentes estudos se compararam diferentes canabinóides versus placebo, observando que o dronabinol oral em doses máxima de 10 mg/día reduziu significativamente a dor neuropática central nos pacientes (de três pontos em pacientes que se referiam a uma dor inicial, de três a dez pontos), ao compará-lo com os resultados obtidos nos que se administrou o placebo e os efeitos secundários produzidos eram toleráveis. A redução primária, incluindo a intensidade, irradiação e progresso da dor em comparação ao placebo foi de um 31% (26,27).

A escala para avaliar a diminuição da dor neuropática na esclerose múltipla foi a escala análoga da dor de zero a dez, onde dez é uma dor não tolerável, incapacitante que limita a vida diária e zero é a ausência da dor. Observa-se nos diferentes estudos uma diminuição significativa da dor em comparação com o placebo. A quantidade de efeitos secundários e tolerabilidade depende da tolerância ao medicamento de cada um dos pacientes e é proporcional a quantidade de dias de administração; nos estudos publicados nos artigos revisados observa-se uma boa tolerância e poucos efeitos secundários durante a administração de canabinóides. Os observados foram sonolência, xerostomia, e vertigem que não comprometeram a qualidade de vida dos pacientes. Os efeitos secundários diminuíram significativamente pela sua administração por um período maior de quatro semanas. Portanto se faz necessário mais estudos específicos e comparativos no tratamento da dor neuropática central em EM que permita realizar uma análise específica para os conselhos na prática clínica. Os ensaios clínicos atualmente disponíveis só permitem comparar a eficácia e os efeitos secundários dos canabinóides com o placebo porque não tem estudos comparativos diretos que determinem sua eficácia e segurança frente aos outros medicamentos.

Depois de fazer a revisão e baseados nos artigos publicados podemos concluir que os canabinóides associam-se com uma diminuição clínica significativa da dor neuropática em EM ao ser comparados com o placebo. Os canabinóides ao longo da última década tem sido uma opção terapêutica no tratamento da dor neuropático central em pacientes com esclerose múltipla.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. DIAS, N.F.R.; SANTOS, E.C.; YOKOTA, M. **Esclerose múltipla**: estudo de pacientes com a forma surto-remissão cadastrados na Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. Arq Neuropsiquiatr. 2007; 65(3-B):885-8.

2. KORSAKOVA, S.S. **Multiple Sclerosis**. MultipleSclerosis. 2007;4:50-56.
3. KURTZKE, J.F. **Una Nueva Evaluación de la Distribución de la Esclerosis Múltiple**, Parte I. Acta NeurologicaScandinavica. 1975;51:110-136.
4. ALONSO, A.; HERNÁN M. **Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review**. Neurology. 2008;8;71(2): 129- 35.
5. TORO, J.,et al. **Prevalence of MultipleSclerosis in Bogotá, Colombia**. Neuroepidemiology. 2007;28:33-38.
6. PERESEDVA, A., V.,et al. **Pathophysiological Aspects of the Formation of Neurological Deficit in Multiple Sclerosis**.Neuroscience and Behavioral Physiology. 2009;39:110.
7. BARON, E.P. **Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: What a long strange trip it's been**. Headache: The Journal of Head and Face Pain 55:885-916, 2015.
8. CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. **Natural History of Multiple Sclerosis: A Unifying Concept**. Brain. 2006;129:606-616.
9. FONG, J.S.; HUANG D.; RAE-GRANT A. **Neurodegeneration and Neuroprotective Agents in Multiple Sclerosis**.Recent Patents on CNS Drug Discovery. 2008;3:153-65.
10. KUTZELINGG, A.; LUCCHINETTI, C.F.; STADELMANN, C. **Cortical Demyelization and Diffuse White Matter Injury in Multiple Sclerosis**. Brain. 2005;128:2705-2712.
11. KUHLE, J.; MEHLING, M.; POHL, C. **Lack of Association between Antimyelin Antibodies and Progression to Multiple Sclerosis**. New England Journal of Medicine. 2007;356:371-378.
12. BRUCE, A. C. **Identification, Causation, Alleviation, and Prevention of Complications (ICAP) an Approach to Symptom and Disability Management in Multiple Sclerosis**.Neurology. 2008;71(3):14-20.
13. BOGDUK, N.; MERSKEY H. **Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms**. Seattle. 1994.
14. CAMPBELL, J. N.; JENSEN, T. S.; TREEDE, R.D. **Neuropathic Pain: Redefinition and a Grading System for Clinical and Research Purposes**. Neurology. 2008;70:1630-1635.
15. GALER, B.S.; JENSEN, M. P. **Development and Preliminary Validation of a Pain Measure Specific to Neuropathic Pain: The Neuropathic Pain Scale**. Neurology. 1997;48:332-338.
16. FINNERUP, N. B. **A Review of Central Neuropathic Pain States**. Current Opinion in Anesthesiology. 2008;21:586-9.

17. BOIVIE, J.; ÖSTERBEG, A.; THOMAS, K. A. **Central Pain in Multiple Sclerosis-Prevalence and Clinical Characteristics**. European Journal of Pain. 2005;9:531-542.
18. NEWLAND, P. **Pain in Momen with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis and in Healthy Women: A Comparative Study**. Journal of Neuroscience Nursing. 2008;40:262-8.
19. GRASSO, M. G. **Pain in Multiple Sclerosis: A Clinical and Instrumental Approach**. Multiple Sclerosis. 2008;14:506-513.
20. ROG, D.J.et al. **Validation and Reliability of the Neuropathic Pain Scale (NPS) in Multiple Sclerosis**.The Clinical Journal of Pain. 2007;23:473-481.
21. SOLARO C. **The Prevalence of Pain in Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-sectional Study**. Neurology. 2004;63:919-921.
22. ROSS A. **Strategies for Optimal Disease Management, Adherence and Outcomes in Multiple Sclerosis Patient**. Neurology. 2008;71:1-2.
23. CARRILLO, E.; RODRÍGUEZ, U.; SOTO, E. **Canabinoides: Neurobiología y Usos Médicos**. Elementos. 2005;60:3 -9.
24. HOSKING, R. D.; ZAJICEK, J. P. **Therapeutic Potential of Cannabis in Pain Medicine**. British Journal of Anesthesia. 2008;101:59-68.
25. CAPELLÁ, D.; DURÁN, M. **Cannabis y Cannabinoides en el Tratamiento del Dolor Neuropático**. Dolor. 2005;20:1.
26. PERTWEE, R. **Cannabinoids and Multiple Sclerosis**.Molecular Neurobiology. 2007;36:45-59.
27. SANDERS, H.; ZAJICEK, J. **Cannabinoids in Multiple Sclerosis (CAMS) Study: Safety and Efficacy Data for 12 Months Follow Up**. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2005;76:1664 - 1669.
28. BACH, F.; JENSEN, T.; SVENDSEN, K. **Does the Cannabinoid Dronabinol reduce Central Pain in Multiple Sclerosis? Randomized Double Blind Placebo Controlled Crossover Trial**. British Medical Journal. 2004;329:253.
29. KILLESTEIN, J. SAFETY. **Tolerability, and Efficacy of Orally Administered Cannabinoids in Multiple Sclerosis**.Neurology. 2002;58:1
30. NURMIKKO, J.; ROG, D. **Oromucosal Delta9 - Tetrahidrocannabinol/ cannabidiol for Neuropathic Pain, Associated with Multiple Sclerosis: An Uncontrolled, Open Label, 2 - Year Extension Trial**. ClinicalTherapeutics. 2007;29:1
31. NURMIKKO, J.; ROG, D. **Randomized, Controlled Trial of Cannabis- based Medicine in Central Pain in Multiple Sclerosis**. Neurology. 2005;65:812-819.