Recomendações da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED) para a utilização de canabinoides na dor crónica

Cannabinoids in chronic pain

Graça Mesquita¹, Ana Pedro², Bruno Fonseca³ e Rita Fonseca⁴

¹Anestesiologista da Unidade de Dor do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central; ²Anestesiologista, Coordenadora da Unidade de Dor do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca; ³UCIBIO, REQUIMTE, Laboratório de Bioquímica, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; ⁴Escola Nacional de Saúde Pública, Assistente Nova Medical School, Faculdade de Ciências Médicas

Introdução

A utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais, foi aprovada em Portugal, em 2018, o que intensificou a discussão em torno destas novas alternativas terapêuticas.

Uma vez que a dor crónica é uma das indicações consideradas pelo Infarmed para a sua utilização, sentimos enquanto especialistas no tratamento da dor, a obrigação de refletir sobre este tema.

A partir da revisão da literatura disponível foi elaborado um documento, que expressa a posição da APED para a utilização de canabinoides em dor crónica, com várias recomendações dirigidas aos profissionais de saúde. Foram consideradas as “Guidelines” de outras sociedades científicas, para a discussão de questões consideradas pertinentes.

Este documento reúne também as opiniões de consenso dos participantes do VII Encontro das Unidades de Dor, promovido pela APED, em 2019.

Preâmbulo

Em Portugal, estima-se que 36,7% da população adulta tenha dor crónica. A incapacidade associada a

esta doença afeta diretamente a vida pessoal, familiar, social e profissional dos doentes¹.

Atualmente, existe um grande número de tratamentos disponíveis para a dor crónica, que requer uma abordagem biopsicossocial, incluindo intervenções farmacológicas e não farmacológicas, que, no entanto, não controlam todas as situações clínicas.

A aprovação recente da legislação portuguesa que regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais², assim como o número crescente de terapêuticas à base de canábida que tem sido aprovado nos países europeus³, obrigam-nos, enquanto especialistas no tratamento da dor, a refletir sobre o papel e o uso apropriado destas novas intervenções terapêuticas.

Com este documento, que expressa a posição da APED, pretendemos informar os profissionais de saúde, para as boas práticas que recomendamos na utilização destes medicamentos.

Evolução histórica da utilização terapêutica da canábida

A canábida é uma das plantas mais antigas utilizada para fins medicinais há mais de 5 mil anos⁴. Foi muito

Correspondência:

E-mail: comunicação@aped-dor.org

0872-4814/© 2020 Associação Portuguesa para o Estudo da Dor. Postado por Permanyer. Este é um artigo *open access* sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Data de receção: 16-09-2020

Data de aceitação: 25-09-2020

DOI: 10.24875/DOR.M20000008

Disponível online: 11-12-2020

DOR. 2020;27(1):4-8

<https://www.dor.pt>

recomendada, até ao início do século XX⁵, para o tratamento de doenças como a epilepsia, a depressão e a enxaqueca, mas também para fins de analgesia e de indução do sono⁴.

A planta *Cannabis sativa* contém uma mistura complexa e variável de aproximadamente 500 compostos, incluindo terpenoides, flavonoides e cerca de 100 canabinoides⁶. Os seus principais princípios ativos são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD).

Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide tem sido reconhecido como um sistema neuromodulador⁷. Regula vários processos fisiológicos incluindo o apetite, o metabolismo, o humor, a função motora, endócrina e do trato intestinal, o controlo cardiovascular, a resposta inflamatória e imunológica e a modulação da dor⁸.

Este sistema endógeno é constituído pelos agonistas canabinoides (anandamida [AEA] e 2-araquidoniglicerol [2-AG]) que se ligam e atuam nos recetores canabinoides (CB1 e CB2), que são recetores acoplados às proteínas G.

Os recetores canabinoides encontram-se amplamente distribuídos. Os CB1 estão localizados nos neurónios, no sistema nervoso central e periférico e regulam a libertação de neurotransmissores. Os CB2 estão presentes em várias células do sistema imológico e apresentam, entre outras, propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias.

Terminologia e conceitos

Os endocanabinoides são produzidos endogenamente, sempre que necessário, sendo posteriormente libertados num local e tempo específicos. São derivados do ácido araquidónico e os dois mais estudados são a AEA e o 2-AG.

Os fitocanabinoides são os canabinoides produzidos pela planta da canábida, tais como o THC e o CBD.

Os medicamentos (nabiximols) e as preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais (tais como flor seca inteira, fragmentada ou cortada, óleos essenciais, extratos) têm como princípio ativo estes canabinoides.

Os canabinoides sintéticos são compostos produzidos laboratorialmente, tais como o dronabinol (THC sintético) e a nabilona (análogo THC sintético).

Diferentes tipos de canabinoides		
Endocanabinoides	Fitocanabinoides	Canabinoides sintéticos
<ul style="list-style-type: none"> – Anandamida (AEA) – 2-araquidoniglicerol (2-AG) 	<ul style="list-style-type: none"> – Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) – Canabidiol (CBD) – Nabiximols (THC/CBD) 	<ul style="list-style-type: none"> – Dronabinol (THC sintético) – Nabilona (análogo THC sintético)

Evidência científica dos canabinoides na gestão da dor

A literatura publicada sobre a utilização e a eficácia dos canabinoides no tratamento da dor é confusa e aponta conclusões divergentes^{9,10}.

Os estudos, até à data publicados, revelam limitações. São investigações de curta duração, apresentam uma amostra pequena e excluem psicopatologia grave e antecedentes de adição. Avaliam de forma global as várias síndromes de dor crónica, assim como todos os canabinoides medicinais, associados a esquemas analgésicos estáveis (testados como adjuvantes). Apresentam também dificuldade na avaliação dos eventos adversos.

Baseados nos estudos existentes, vários organismos nacionais e internacionais defendem que é necessário realizar mais investigação científica para determinar a eficácia e a segurança dos medicamentos à base de canábida, comparativamente com as terapêuticas farmacológicas existentes para o tratamento da dor crónica.

De acordo com os estudos¹¹⁻¹⁵ realizados nos últimos 10 anos, que compararam o nabiximols com placebo, como terapêutica adicional para a dor crónica de causa oncológica, verificou-se que o nabiximols é semelhante ao placebo na redução da intensidade da dor e superior na melhoria do sono e da qualidade de vida.

Com base em vários ensaios clínicos, de moderada a elevada qualidade, com um total de 1750 participantes e uma duração de duas a 26 semanas, concluiu-se que os medicamentos, preparações e substâncias à base de canábida podem ser considerados terapêutica de terceira linha na dor neuropática crónica⁸. Estas investigações compararam nabiximols, nabilona, dronabinol e canábida inalado com placebo.

No caso da dor crónica não oncológica e não neuropática, uma revisão sistemática recente¹⁶, em que foram consideradas várias patologias, tais como dor crónica abdominal, lombalgia, doença de Crohn, fibromialgia, cefaleia e artrite reumatoide, demonstrou que

não existe evidência que suporte a utilização de medicamentos à base de canábis nestas situações.

Eventos adversos dos canabinoides para uso medicinal

A utilização de canabinoides está associada a um conjunto alargado de eventos adversos. Estão descritos na literatura^{17,18} efeitos psicológicos, como alterações do humor, da percepção (cores e sons) e do desempenho cognitivo e psicomotor, psicose e influência na capacidade de condução de máquinas e veículos; perturbações a nível do sistema cardiovascular, como taquicardia; aumento do risco de infeções respiratórias; e síndrome de abstinência.

Contraindicações na utilização de canabinoides

A utilização de canabinoides está contraindicada em mulheres grávidas^{19,20} ou a amamentar²¹, e em crianças e adolescentes²²⁻²⁴, assim como em idosos, doentes com antecedentes de perturbações psiquiátricas, abuso e dependência de substâncias, psicoses e convulsões⁸.

A canábis também não deve ser utilizada em pessoas com doença cardiovascular ou cerebrovascular grave devido a hipotensão ocasional, possível hipertensão, síncope, taquicardia, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral²⁵⁻²⁷, doença hepática e alergia aos extratos de canábis²⁸.

Legislação portuguesa para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais

O debate em torno dos projetos de lei sobre a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais teve início em janeiro de 2018 e culminou com a aprovação da lei em julho de 2018.

A Lei n.º 33/2018 de 18 de julho² regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia, em Portugal.

De acordo com a legislação, os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis estão sempre sujeitos a autorização e monitorização do Infarmed. A sua prescrição é feita mediante receita

médica especial, com identificação do utente e do médico, e a sua dispensa é feita em farmácia.

O Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro³⁰ regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais. As principais medidas estabelecidas quanto à prescrição e à dispensa constam dos artigos 17.º e 18.º:

- A prescrição de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais apenas é admitida nos casos em que se determine que os tratamentos convencionais, com medicamentos autorizados, não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes;
- O Infarmed monitoriza a segurança das utilizações das preparações e substâncias à base da planta da canábis, através da avaliação crítica e contextualizada das notificações de suspeitas das reações adversas potencialmente associadas ao uso das mesmas;
- As notificações de suspeita de reação adversa devem ser comunicadas ao Infarmed pelos profissionais de saúde, pelos titulares de autorização de introdução no mercado - AIM e pelos utilizadores das preparações e substâncias à base da planta da canábis.

A 31 de janeiro de 2019, o Infarmed elaborou uma lista de indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis³⁰, na qual está incluída a dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, por exemplo, na dor neuropática causada por lesão de um nervo, na dor do membro fantasma, na nevralgia do trigémeo e na nevralgia pós-herpética).

Posição da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor

1 Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais

- Para a terapêutica da dor crónica podem ser considerados todos os medicamentos à base da planta da canábis, desde que aprovados pelo Infarmed;
- A administração de preparações ou substâncias extraídas da planta da canábis, aprovadas pelo Infarmed, para fins medicinais, pode ser considerada com ponderação.

2 Decisão para iniciar prescrição

- A prescrição de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais apenas é admitida nos casos em que todas as outras intervenções terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas não estejam a

produzir os efeitos esperados ou provoquem eventos adversos relevantes;

- Só deve ser iniciada a prescrição depois de todas as intervenções farmacológicas e não farmacológicas terem sido otimizadas;
- Antes da decisão para iniciar a terapêutica deve ser considerada uma avaliação do risco psicopatológico, por um psicólogo clínico/psiquiatra;
- A decisão terapêutica deve ser partilhada entre o médico prescritor, o doente e a equipa diretamente envolvida nos cuidados prestados;
- Os doentes devem ser informados sobre os eventos adversos mais frequentes, contraindicações e precauções;
- Deve ser ponderada a obtenção de um consentimento informado escrito.

3 Contraindicações

- A utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida está contraindicada em mulheres grávidas ou a amamentar; crianças e adolescentes; idosos; doentes com antecedentes de perturbações psiquiátricas; abuso e dependência de substâncias; psicoses e convulsões; doença cardiovascular ou cerebrovascular grave devido a hipotensão ocasional; possível hipertensão; síncope; taquicardia; enfarte do miocárdio; acidente vascular cerebral; doença hepática; e alergia aos extratos de canábida.

4 Prescrição

- A prescrição deve ser realizada por um prescritor único, responsável pelo seguimento do doente;
- Devem ser feitos registos objetivos e precisos no processo clínico, de forma a informar os vários profissionais de saúde e a garantir a segurança do doente;
- Deve ser disponibilizada aos doentes informação escrita sobre a terapêutica prescrita;
- A disponibilização destes documentos não substitui a prestação de informação e o dever de esclarecer o doente.

5 Tratamento, dose e duração

- A terapêutica com medicamentos à base de canábida deve ser iniciada com medicamentos administrados por via oral ou bucal (por exemplo, dronabinol, nabiximols) ;
- A dose adequada dos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida deve ser a menor possível, para atingir o efeito clínico pretendido, com eventos adversos toleráveis;

- O médico que prescreve deve avaliar a resposta ao tratamento, a efetividade e os eventos adversos, no máximo, ao final do primeiro mês;
- A monitorização do tratamento prescrito deve ser individualizada, entre um a três meses, atenta às características particulares do doente;
- Recomenda-se particular precaução na utilização concomitante de medicamentos ou substâncias depressoras do sistema nervoso central;
- Recomenda-se especial precaução nos doentes com insuficiência renal ou hepática, e nos doentes idosos;
- Na ausência de alívio da dor e/ou de melhoria da função e/ou na presença de eventos adversos intoleráveis e/ou se houver evidência de uso indevido, deve suspender-se o tratamento;
- A suspensão do tratamento deve ser gradual e adequada à situação clínica, considerando a possibilidade de existência da síndrome de abstinência.

6 Formação

- A APED recomenda a criação de um plano formativo para os profissionais de saúde envolvidos na prescrição e acompanhamento de doentes a fazer terapêutica com medicamentos, preparações ou substâncias à base da planta da canábida.

7 Investigação científica

- A APED considera que o uso de canabinoides no tratamento da dor necessita de maior fundamentação científica, nomeadamente no que respeita aos efeitos a longo prazo.

Referências

1. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. 2012;13(8):773-83. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.05.012>
2. Lei n.º 33/2018 de 18 de julho, publicada no Diário da República n.º 137/2018, Série I de 2018-07-18. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/115712242>
3. Krcovski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *European journal of pain (London, England)*. 2018;22(3):440-54. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejp.1147>
4. Grinspoon L. History of Cannabis as a Medicine. DEA statement, prepared for DEA Administrative Law Judge hearing. 2005. Disponível em: http://www.maps.org/research-archive/mmj/grinspoon_history_cannabis_medicine.pdf
5. Grinspoon L, Bakalar JB. Today the 5000-year medical history of cannabis has been almost forgotten. Its use declined in the early 20th century because the potency of preparations was variable, responses to oral ingestion were erratic, and alternatives became available—injectable opiates and, later, synthetic drugs such as aspirin and barbiturates. *Marihuana as medicine: a plea for reconsideration. The journal of the American Medical Association - Jama*. 1995;273(23):1875-6. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/388943>
6. Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização de Canábida com Fins Terapêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/proposta_grupo_trabalho_cannabis_20fev2018_13278071805a8c65c40f023.pdf

7. Steiner MA, Wotjak CT. Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in brain research*. 2008;170:397-432. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308004330>
8. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *European Journal of Pain*. 2018;22(9):1547-64. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejp.1297>
9. Health Products Regulatory Authority. Cannabis for Medical Use - A Scientific Review. 2017. Disponível em: <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/cannabis-for-medical-use---a-scientific-review.pdf?sfvrsn=7>
10. Hauser W, Fitzcharles MA. The perils of overestimating the efficacy of cannabis-based medicines for chronic pain management. *Pain physician*. 2018;21(1):E79-E85. Disponível em: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NTAyMA%3D%3D&journal=109>
11. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *Journal of pain and symptom management*. 2018;55(2):179-88. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001>
12. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(2):167-79. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>
13. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *Journal of pain and symptom management*. 2013;46(2):207-18. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014>
14. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unrelieved by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *British journal of pain*. 2017;11(3):119-33. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2049463717710042>
15. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. 2012;13(5):438-49. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003>
16. Aviram J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain physician*. 2017;20(6):E755-E796.
17. Ashton CH. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(2):101-6. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/612a/2bc8076e8c00c6d08e118d987f5b28e201a8.pdf>
18. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet*. 2009;374(9698):1383-91. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61037-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61037-0)
19. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;182:133-51. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725817302243?via%3DIihub>
20. Merlob P, Stahl B, Klinger G. For debate: Does cannabis use by the pregnant mother affect the fetus and newborn?. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2017;15(1):4-7. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/28845622>
21. Garry A, Rigourd V, Amirouche A, Fauroux V, Aubry S, Serreau R. Cannabis and breastfeeding. *Journal of toxicology*. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2009/596149>
22. Wong SS, Wilens TE. Medical cannabinoids in children and adolescents: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20171818. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/5/e20171818>
23. Camchong J, Lim KO, Kumra S. Adverse effects of cannabis on adolescent brain development: a longitudinal study. *Cerebral cortex*. 2016;27(3):1922-30. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw015>
24. Levine A, Clemenza K, Rynn M, Lieberman J. Evidence for the risks and consequences of adolescent cannabis exposure. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017;56(3):214-25. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.12.014>
25. Levine A, Clemenza K, Rynn M, Lieberman J. Evidence for the risks and consequences of adolescent cannabis exposure. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017;56(3):214-25. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.12.014>
26. Hemachandra D, McKetin R, Cherbuin N, Anstey KJ. Heavy cannabis users at elevated risk of stroke: evidence from a general population survey. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2016;40(3):226-30. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12477>
27. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J, French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis Complications*. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000638. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.113.000638>
28. Nayak AP, Green BJ, Sussman G, Berlin N, Lata H, Chandra S, et al. Characterization of Cannabis sativa allergens. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013;111(1):32-7.
29. Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, publicada no Diário da República n.º 10/2019, Série I de 2019-01-15. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/117821810>
30. Deliberação n.º 11/CD/2019 do INFARMED, de 31-01-2019. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicaca%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%Aauticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+-+C3%A0+base+da+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>