
Canabinóides em cuidados paliativos

Introdução

O uso de *cannabis sativa*, a planta do cânhamo, para fazer tecidos remonta a 8 000 AC e as sementes foram usadas desde 6 000 AC. Permaneceu como uma planta aceite pelas suas propriedades medicinais, religiosas e euforizantes desde a Ásia antiga, China e Índia, até aos tempos modernos. A *cannabis sativa* foi uma das mais antigas plantas a ser cultivada por humanos e os seus efeitos euforizantes foram registados desde que há registos [1]. Confúcio, filósofo chinês, recomendava a canábis como produto para cultivar e consumir.

Na Grécia antiga não há registos sobre a canábis, pelo que devia ser desconhecida, mas alguns anos depois de Cristo começou a aparecer na literatura médica Grega e Romana e mais tarde no Médio Oriente [1].

A canábis permaneceu uma planta aceite até ao século XX. As questões sobre a canábis começaram no início de século XX quando se começou a pensar que a canábis poderia ser tão perigosa como o ópio. Vários países aceitaram essa conclusão, mas potências coloniais, como a Inglaterra não. Nos Estados Unidos começou a haver preocupações com a pureza e a potência de diferentes produtos da canábis e o governo americano proibiu a canábis em 1937, contra o parecer da Associação Médica Americana [1]. Nos anos 60 do século XX houve um aumento do uso da canábis relacionado com a guerra do Vietnam e o movimento hippie e um aumento do estudo científico da planta, com a identificação do delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) como o causador do efeito euforizante.

Desde os anos 60 do século XX que o interesse pela canábis se mantém e é consumido por milhões de pessoas em todo o mundo. Muito foi publicado sobre as vantagens e os inconvenientes do uso de canábis e da sua legalização. A Califórnia foi o primeiro estado

americano a legalizar o uso médico de marijuana em 1996 [1]. O interesse na canábis aumentou com a descoberta do sistema endocanabinóide. Os canabinóides endógenos e os receptores canabinóides foram descobertos nos anos 80 e 90 do século XX.

Há uma grande pressão para a legalização da canábis também motivado pelo potencial lucro que daí pode advir. Em Portugal a Lei nº 33/2018 de 18 de Julho, regulamentada pelo Decreto-Lei nº 8/2019 de 15 de Janeiro, estabelecem o “quadro legal para a utilização, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia”.

A planta pertence à família Cannabaceae, ao género cannabis que inclui 3 espécies a *C. sativa*, a *C. indica* e a *C. ruderalis*. São originárias da Ásia Central e do Sul, embora actualmente cresça em todo o mundo. A *C. ruderalis* não é usada para fins recreativos devido ao baixo teor de THC [1].

Canábis é um termo geral usado para descrever os vários produtos e compostos químicos derivados da *Cannabis sativa* ou da *Cannabis indica*. O termo canabinóide designa um constituinte da canábis que actua nos receptores canabinóides [2]. Há três classes químicas de canabinóides: os derivados da planta canábis, as moléculas sintetizadas e os endocanabinóides [3].

Farmacologia

A canábis contém cerca de 60 compostos designados fitocanabinóides que são os constituintes activos e mais cerca de 400 compostos, entre os quais o carcinogéneo benzopireno [1]. Os canabinóides têm sido classificados em 3 grupos:

- Fitocanabinóides
 - THC
 - Canabinol (metabolito do THC)
 - Canabidiol (isómero do THC)

- Outros
- Endocanabinóides
 - Anandamina
 - 2-araquidonoilglicerol
- Canabinóides sintéticos
 - Dronabinol
 - Nabilona
 - Outros

O THC é o principal foco da investigação, mas tem sido dificultada pela sua instabilidade química e por preparações não padronizadas. As propriedades químicas do THC incluem uma alta lipossolubilidade, insolubilidade na água e sensibilidade ao calor, ácido e oxidação [1]. Quando inalado atinge o pico plasmático de concentração em 3 a 10 minutos com uma biodisponibilidade de 18% (8 a 24%), 23% para os utilizadores pesados e 10% para os utilizadores leves. Por via oral, atinge o pico plasmático em 60 a 90 minutos em média, mas que pode ir até às 4 a 6 horas e a sua biodisponibilidade é 6% (4 a 12%), com uma semivida de eliminação de 25 horas [1]. O THC é distribuído extensivamente pelos tecidos, especialmente na gordura, onde se acumula e é armazenado.

O metabolito 11-hidroxi-delta-9-tetra-hidrocanabinol (11-OH-THC) penetra e produz concentrações mais altas no cérebro em comparação com o THC [1]. O THC é metabolizado no fígado por hidroxilação e oxidação e sofre extensa metabolização de primeira passagem. É lentamente eliminado do plasma devido à redistribuição desde a gordura e porque a semivida dos metabolitos excede a do fármaco de origem. A eliminação é predominantemente pelo tracto biliar e nas fezes devido à recirculação dos metabolitos.

Tanto o THC como o 11-OH-THC contribuem para os efeitos psicotrópicos do canábis. Os sintomas sentidos pelos utilizadores incluem uma mistura de efeitos estimulantes e depressores, incluindo humor elevado, alterações sensoriais, relaxamento, aumento do apetite, aumento do discernimento, paranóia, depressão, alucinações e ansiedade [1]. Pode estabelecer-se tolerância e pode haver síndrome de privação com a interrupção abrupta após uso prolongado de doses

altas, mas os sintomas tendem a ser ligeiros com inquietação, dificuldade em dormir, sudação, diarreia, perda de peso e irritabilidade [1].

O canabidiol (CBD) tem efeitos ansiolíticos e antipsicóticos, reduzindo potencialmente os efeitos psicoactivos do THC. O CBD pode estimular áreas límbicas e paralímbicas do SNC levando a uma redução da excitação autonómica e da ansiedade. Existe comercialmente uma mistura racémica 1:1 de THC e CBD em spray bucal designada como nabiximol e com o nome comercial Sativex®.

Provavelmente devido à má hidrossolubilidade a absorção o CBD pelo tracto gastrointestinal é errática e, portanto, o perfil farmacocinético é variável. A biodisponibilidade é calculada em 6% devido ao extenso metabolismo de primeira passagem [4].

O CBD tem efeitos anticonvulsivantes, analgésicos, antieméticos e anti-inflamatórios. Afecta também, a temperatura corporal, a frequência cardíaca, a tensão arterial e o trânsito gastrointestinal [1]. Há uma actividade reduzida da glicoproteína-p e de outros transportadores de fármacos e inibição do metabolismo hepático dos fármacos. Doses até 1500 mg por dia e o uso crónico do CBD são bem tolerados. O CBD não causa dependência ao contrário do THC e não tem potencial de abuso [5].

O sistema endocanabinóide

Os canabinóides actuam através dos receptores canabinóide-1 (CB₁) e canabinóide-2 (CB₂) acoplados a proteínas-G. Os receptores CB₁ localizam-se predominantemente no cérebro, sobretudo no córtex, hipocampo, gânglios basais e cerebelo e em concentrações menores nos tecidos periféricos, como o fígado, os testículos, intestino delgado, etc. e modulam os efeitos psicotrópicos da canábis [1]. Os receptores CB₂ encontram-se predominantemente nas células imunitárias, modulando a função imunitária, incluindo a proliferação de células T, a acção das células B e a libertação de citocinas pró-inflamatórias. A activação desses receptores resulta na

inibição da adenilciclase e diminuição do cAMP, assim como a inibição de canais do cálcio e activação das proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK).

Os dois ligantes endógenos mais estudados são a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) que interage com os neurotransmissores GABA e glutamato para modular a dor, a cognição, os movimentos e as emoções. A produção e a libertação desses compostos endógenos são causadas por estímulos, com uma terminação rápida por captação celular e hidrólise enzimática. A anandamina tem afinidade para ambos os receptores, com maior eficácia nos receptores CB₁, produzindo um perfil farmacológico semelhante ao THC. O CBD não tem afinidade para nenhum dos receptores, mas influencia positivamente a actividade da anandamida [1].

Efeitos indesejáveis

Num pequeno estudo, verificou-se que o uso de canábis em doentes com diabetes *mellitus* tipo I se associou a um risco maior de cetoacidose [6]. Sugeriu-se nesse estudo que as alterações da motilidade intestinal e a hiperémese induzidas pela canábis poderiam ter um papel no desenvolvimento da cetoacidose.

A canábis embora usada para tratar as náuseas e os vômitos, pode paradoxalmente também causá-los. A síndrome de hiperémese por canabinóides foi descrita pela primeira vez em 2004 e caracteriza-se por três factos típicos: o uso crónico de canábis, náuseas e vômitos intensos cíclicos e banhos quentes frequentes [7].

Os banhos quentes constituem um comportamento aprendido e pode não estar presente em todos os casos. Estão descritos casos de insuficiência renal aguda e mesmo de morte relacionados com esta síndrome. Num estudo de 98 doentes com hiperémese relacionada com os canabinóides os sintomas predominaram durante a manhã (71%), 86% tinham dor abdominal, sobretudo epigástrica (61%) e em 91% os sintomas aliviavam com banhos quentes (Tabela 1) [8]. Outros factos atípicos foram descritos como bradicardia e alívio com o arrefecimento em vez

do aquecimento [7]. Embora geralmente se recomende a abstinência da canábis nos doentes para resolver esta síndrome, pode ser suficiente a redução da dose [7].

Tabela 1. Critérios clínicos para hiperémese da canábis [8]

Essencial para o diagnóstico

Uso prolongado de canabinóides*

Factos principais

Náuseas e vômitos intensos cíclicos

Resolução com a cessação da canábis

Alívio dos sintomas com banhos ou duches quentes

Dor abdominal, epigástrica ou periumbilical

Uso semanal de marijuana

Factos de suporte

Idade inferior a 50 anos

Perda de peso >5 kg

Predomínio matinal dos sintomas

Trânsito intestinal normal

Testes laboratoriais, radiográficos e endoscópicos negativos

*Numa série o mínimo foram 4 meses

Em comparação com a população geral os utilizadores de marijuana podem estar mais sujeitos a infecções víricas e a algumas bacterianas, incluindo a tuberculose. Estas infecções podem dever-se à disfunção imunológica que a canábis produz. O seu uso em doentes com hepatite C pode ter um efeito nocivo ao nível do fígado com esteatose marcada [9] e aumento do ritmo da progressão da fibrose hepática [10].

Uma revisão recente não encontrou nenhuma associação significativa entre o uso de marijuana presente ou passado e a função renal [11].

Uma revisão sistemática recente não encontrou dados suficientes para concluir sobre o efeito da marijuana na diabetes tipo 2, dislipidemia, enfarte agudo do miocárdio, AVC ou mortalidade de causa cardiovascular ou de todas as causas [12].

Outros efeitos nocivos existirão em pessoas que usam canábis, sobretudo inalado, a longo prazo, como os efeitos a nível pulmonar ou periodontite, mas o objectivo deste artigo não é

examinar esses casos, mas sim o possível papel que os canabinóides poderão ter nos doentes em cuidados paliativos.

Interacções medicamentosas

Os canabinóides podem interagir com vários outros fármacos, induzindo ou inibindo várias isoenzimas do citocromo P-450 (Tabela 2).

Tabela 2. Interações medicamentosas com canabinóides [7]		
	Delta-9-tetra-hidrocanabinol	Canabidiol
Inibidores	Indutores da CYP2C9 Barbitúricos Carbamazepina Fenitoína Indutores da CYP3A4 Carbamazepina Dexametasona Modafinil Fenobarbital Rifampicina	Indutores da CYP2C19 Barbitúricos Fenitoína Rifampicina Indutores da CYP3A4 Como ao lado
Potenciadores	Inibidores da CYP2C9 Amiodarona Cimetidina Cotrimoxazol Metronidazol Fluoxetina Fluvoxamina Fluconazol Voriconazol Inibidores da CYP3A4 Cetoconazol Claritromicina Eritromicina Ciclosporina Verapamil Itraconazol Voriconazol Boceprevir	Inibidores da CYP2C19 Clopidogrel Fluoxetina Modafinil Inibidores da CYP3A4 Como ao lado

Uso médico dos canabinóides

Uma revisão sistemática do uso médico da canábida concluiu que há provas de qualidade moderada a apoiar o uso de canabinóides para o tratamento de dor crónica e de espasticidade. As provas sugerindo que os canabinóides estavam associados a melhoria das náuseas e vómitos devidos à quimioterapia, aumento de peso na infecção por HIV, alterações do sono e síndrome de Tourette eram de baixa qualidade [13].

A American Academy of Neurology publicou também uma revisão sistemática sobre a eficácia da marijuana médica em doenças neurológicas seleccionadas e concluiu que na esclerose múltipla os canabinóides são eficazes na espasticidade, na dor central ou nos espasmos doloroso, incluindo a dor relacionada com a espasticidade, excluindo a dor neuropática, e na disfunção urinária. Concluiu também que não são provavelmente eficazes no tremor, no tratamento das discinesias induzidas pela levodopa em doentes com doença de Parkinson e que a sua eficácia é desconhecida nos sintomas da doença de Huntington não relacionados com a coreia, na síndrome de Tourette, na distonia cervical e na epilepsia [14].

Uma revisão narrativa do efeito dos canabinóides concluiu que não há dados suficientes para apoiar o seu uso na doença de Alzheimer, na esclerose lateral amiotrófica, doença de Crohn, epilepsia, glaucoma, infecção por VIH/SIDA e no stress pós-traumático [10]. O DBD foi aprovado para o tratamento das náuseas e vómitos induzidos pela quimioterapia nos doentes que não respondem aos antieméticos usuais, mas tanto a ASCO (Sociedade Americana de Oncologia Clínica) como a ESMO (Sociedade Europeia de Oncologia Médica) recomendam que os canabinóides não sejam usados como primeira linha no tratamento das náuseas e dos vómitos [10].

Uso dos canabinóides em cuidados paliativos

Não há muitos estudos sobre o uso de canábis em doentes em cuidados paliativos. Por este motivo, a usar-se canábis, isso deve acontecer depois dos tratamentos habituais terem sido usados e não se tenham mostrado suficientemente eficazes. Os doentes devem também ser informados da escassez de estudos sobre este assunto e que podem ocorrer efeitos indesejáveis e interações com outros medicamentos em uso. Há muito pouca informação também sobre as doses, tais como as doses iniciais, a relação doses resposta e equivalência de doses com outros fármacos [15].

No que respeita ao controlo de sintomas associados ao cancro avançado não se encontraram diferenças significativas em comparação com placebo no controlo da dor, no peso, na ingestão calórica, apetite, náuseas e vômitos, no sono, no humor deprimido, no desenvolvimento de alterações cognitivas e de tonturas, nem na qualidade de vida [15].

Há alguns dados positivos sobre o controlo de sintomas, mas a falta de estudos controlados limita a conclusividade desses dados [15].

Os estudos parecem mostrar que os produtos da canábis médica são bem tolerados [15]. Os efeitos indesejáveis encontrados nos estudos em cuidados paliativos estão apresentados na tabela 3.

Outros efeitos indesejáveis não quantificados como na tabela 3 são a xerostomia, depressão, euforia e distorção da percepção.

A comparação de dronabinol com acetato de megestrol e com a associação dos dois revelou que o acetato de megestrol foi significativamente melhor do que o dronabinol no aumento do apetite, do peso e da qualidade de vida e que a combinação não acrescentava qualquer benefício [16]. A toxicidade foi comparável, excepto para a ocorrência de um excesso de impotência nos homens que tomaram acetato de megestrol.

Tabela 3. Efeitos indesejáveis dos canabinóides em cuidados paliativos [15]

<ul style="list-style-type: none">▪ Náusea (21 %)▪ Sonolência (20 %)▪ Tonturas (16 %)▪ Astenia (13 %)▪ Cansaço/fadiga (12 %)▪ Vômitos (11 %)▪ Anemia (11 %)▪ Confusão (10 %)▪ Dor (10 %)▪ Diarreia (8 %)▪ Cefaleias (8 %)▪ Dispneia (8 %)▪ Alucinações (5 %)
--

Numa revisão sistemática e meta-análise recente verificou-se que em doentes com cancro não havia diferenças significativas entre os canabinóides e placebo na melhoria da ingestão calórica, no apetite, nas náuseas e vômitos, na dor ou nos problemas do sono. Nos doentes com HIV os canabinóides foram superiores ao placebo no aumento de peso, mas não na melhoria das náuseas e vômitos [17].

Notas finais

Há ainda muita investigação a fazer relativamente à canábis e aos canabinóides. Um problema que existe em Portugal, e talvez noutros países, é o modo pouco científico como esta questão é tratada. Por exemplo, em programas de televisão são apresentados casos anedóticos, muitas vezes apresentados por médicos, o que mostra a sua pouca preparação científica, porque casos isolados, embora não devendo ser ignorados, não devem ser generalizados porque outros factores não considerados podem estar implicados ou o problema pode ter sido resolvido simplesmente com tempo que, entretanto, passou.

Outro problema é a apresentação dos produtos em formas não padronizadas, não farmacêuticas, em xaropes ou noutras formas com doses desconhecidas e, na realidade apresentadas como o que se costuma designar como mezinhas banha da cobra. A credibilidade

destas formas é nula e deve ser combatida como produto terapêutico e os profissionais de saúde devem ter aqui um papel.

Há ainda uma questão relacionada com a legalização dos produtos da canábis em Portugal. Tanto quanto pude verificar, não encontrei na PEM (Prescrição Electrónica Médica), na secção dedicada a estes produtos, nenhum medicamento. Portanto, não se encontra nenhum medicamento derivado da canábis que possa ser prescrito.

Referências

1. Greydanus DE, Kaplan G, Baxter LE, Patel DR, Feucht CL. Cannabis: the never-ending, nefarious nepenthes of the 21st century: what should the clinical know? *Disease-a-Month* 2015;61:118-175.
2. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2017. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press.
3. Strouse TB. Cannabinoids in Palliative Medicine. *J Palliat Med* 2017;20:692-692.
4. World Health Organization. Cannabidiol- Pre-Review Report Agenda Item 5.2. Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-ninth Meeting. Geneva, 6-10 November 2017.
5. World Health Organization. Expert Peer Review for Cannabidiol. Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-ninth Meeting. Geneva, 6-10 November 2017.
6. Akturk HK, Taylor DDT, Camsari UL, Rewers A, Kinney GL, Shah VN. Association between cannabis use and risk for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes. *JAMA Intern Med* 2019;179:115-118.
7. Howard I, Cannabis hyperemesis syndrome in palliative care: a case study and narrative review. *J Palliat Med* 2019;22:1227-1231.

8. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH: Cannabinoid hyperemesis: A case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87:114–119.
9. Gordon AJ, Conley JW, Gordon JM. Medical consequences of marijuana use: a review of current literature. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:419.
10. Belendiuk K, Baldini LL, Bonn-Miller MO. Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state approved medical and psychiatric disorders. *Addict Sci Clin Pract* 2015;10:10.
11. Lu C, Papatheodorou SI, Danziger J, Mittleman. Marijuana use and renal function among US adults. *Am J Med* 2018;131:408–414.
12. Ravi D, Ghasemiesfe M, Korenstein D, Cascino T, Keyhani S. Associations between marijuana use and cardiovascular risk factors and outcomes: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168:187-194.
13. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al.: Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456–2473.
14. Koppel BS, Brust JC, Fifre T, et al.: Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Sub Committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1556–1563.
15. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration. Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of palliative care patients in Australia. Version 1, December 2017.
16. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, et al., Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer associated anorexia: A North Central Cancer Treatment Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. 20: 567–573.
17. Mücke M, Weier M, Carter C, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 220–234.