

## Uso de canabidiol na neuropatia diabética

### Cannabidiol use in diabetic neuropathy

DOI:10.34119/bjhrv5n3-208

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

#### **Amanda Bertinetti Tres**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Acadêmico de Mineiros

Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21 Setor Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130

E-mail: amandabertinetti26@hotmail.com

#### **Victor Rodrigues de Souza**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Acadêmico de Mineiros

Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21 Setor Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130

E-mail: Victor1souza99@gmail.com

#### **Isadora Fernandes Andrade**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Acadêmico de Mineiros

Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21 Setor Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130

E-mail: isadorafa03@gmail.com

#### **Thayane Beatriz Ignacio Ramos**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Acadêmico de Mineiros

Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21 Setor Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130

E-mail: ramosthayane99@gmail.com

#### **Maria Paula Cordeiro Carvalho**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Acadêmico de Mineiros

Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21 Setor Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130

E-mail: mariapaulacordeiroc@gmail.com

#### **Vitória Silva Alves**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Acadêmico de Mineiros

Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21 Setor Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130

E-mail: vitoriasilves.9@hotmail.com

#### **Millena Maria de Barros**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Acadêmico de Mineiros

Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21 Setor Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130

E-mail: Miii.barros@hotmail.com

**Guilherme Prado Barbosa**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Acadêmico de Mineiros

Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21 Setor Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130

E-mail: guilhermepb28@gmail.com

**Aline de Brito Soyer**

Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia

Instituição: Centro Acadêmico de Mineiros

Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21 Setor Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130

E-mail: aline.soyer@unifimes.edu.br

**RESUMO**

A Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome metabólica de origem múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos. Sendo então, a neuropatia diabética a complicação mais prevalente da diabetes, que afeta os nervos periféricos, principalmente das mãos e dos pés, podendo haver presença de dor, falta de sensibilidade no local, formigamentos e falta de força, entre outros sintomas mais graves, devido a alterações no sistema nervoso somatossensorial. O tratamento dessa dor neuropática inclui o controle da glicemia e uso de medicamentos para controlar os sintomas, desse modo, o uso médico de canabinoides demonstra inegáveis efeitos analgésicos para o tratamento de dor neuropática e inflamação, podendo melhorar a eficácia terapêutica. Tendo em vista esse importante assunto, esse trabalho objetiva compreender o uso de canabidiol para o alívio da dor neuropática em casos de neuropatia diabética. De maneira mais específica, objetiva compreender o que é a neuropatia diabética e as consequências da dor neuropática, assim como avaliar se há benefício no uso de canabidiol para o manejo da dor em pacientes com neuropatia diabética.

**Palavras-chave:** canabidiol, neuropatia diabética, usos terapêuticos.

**ABSTRACT**

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic syndrome of multiple origin, resulting from the lack of insulin and/or the inability of insulin to properly exert its effects. Therefore, diabetic neuropathy is the most prevalent complication of diabetes, which affects the peripheral nerves, mainly in the hands and feet, and there may be pain, lack of sensitivity at the site, tingling and lack of strength, due to changes in the nervous system. somatosensory. The treatment of this neuropathic pain includes the control of blood glucose and the use of medications to control the symptoms, in this way, the cannabinoid doctor demonstrates undeniable analgesic effects for the treatment of neuropathic pain and inflammation, which can improve therapeutic efficacy. In view of this important issue, this work aims to understand the use of cannabidiol for the relief of neuropathic pain in cases of diabetic neuropathy. More specifically, it aims to understand what diabetic neuropathy is and the consequences of neuropathic pain, as well as to assess whether there is benefit in the use of cannabidiol for pain management in patients with diabetic neuropathy.

**Keywords:** cannabidiol, diabetic neuropathy, therapeutic uses.

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes consiste em uma doença metabólica com alta prevalência e que vem aumentando com o passar dos anos sendo sua complicação mais prevalente a polineuropatia, que afeta mais de 50% dos pacientes que apresentam essa patologia e se manifesta por dor resultante de alterações do sistema nervoso somatossensorial em regiões periféricas ou centrais gerando as sensações de alodínia e hiperalgesia. Isso ocorre pois há uma alteração na transmissão de sinais sensoriais entre a medula espinal e o cérebro, tendo essa patologia a característica de se tornar crônica e apresentar cada vez menos resposta aos tratamentos utilizados (WAJCHENBERG et al., 2014).

O uso de terapias farmacológicas e não farmacológicas compõe o tratamento multifatorial da dor neuropática podendo ser utilizados opioides fracos ou fortes que possuem diferentes graus de efeitos adversos. Além disso, pode-se lançar mão de antidepressivos e antiepilépticos que com o passar do tempo possuem sua eficácia reduzida, sendo necessárias maiores dosagens e o uso de terapias alternativas (WAJCHENBERG et al., 2014).

A utilização de canabinoides, devido a seus efeitos analgésicos, tem sido implementado há muitos anos e possui inegável efeito analgésico no caso de dor neuropática e inflamação, sendo aceito seu uso em muitos países recentemente. O canabidiol (CBD) consiste em um componente não psicoativo da cannabis, sendo uma molécula bioativa com efeitos em diversos alvos terapêuticos e considerado uma alternativa não apenas nos casos de neuropatia diabética mas também de outros agravos a saúde, uma vez que o sistema endocanabinoide é capaz de modular a via nociceptiva (BRASIL, 2019).

Cabe ressaltar, ainda, que o uso dessa substância no Brasil teve aprovação recente da Anvisa, o que ocorreu no dia 29 de outubro de 2021, além disso, o produto já deve ser importado pronto para uso, uma vez que o cultivo da planta é proibido no país. Sua prescrição deve ser recomendada apenas quando outras opções terapêuticas estiverem esgotadas e para sua utilização deve-se ter prescrição médica com receita do tipo B (de cor azul), uma vez que esses não são considerados medicamentos pela Anvisa, precisando passar por diversos testes que assegurem sua eficácia e segurança além de possíveis consequências de sua utilização terapêutica (BRASIL, 2019).

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática, sobre o tema “Uso terapêutico do canabidiol em pacientes com neuropatia diabética”, realizado por meio de pesquisas na base de dados Google Acadêmico e PubMed.

Utilizaram-se os descritores “canabidiol”, “neuropatia diabética” e “usos terapêuticos” presentes na biblioteca virtual em saúde. Dessa busca foram encontrados 165 artigos que foram submetidos aos seguintes critérios de seleção: exclusão de trabalhos repetidos e dos quais o tema não se relacionava com o objetivo deste trabalho, publicados entre os anos 2019 e 2022 nas línguas português, espanhol e inglês.

A análise se iniciou pelo campo do título, sendo seguida pela leitura do resumo e posteriormente do conteúdo dos artigos integralmente. Após serem passadas essas etapas, restaram oito artigos que foram submetidos a leitura minuciosa para coleta de seus dados e utilização para a realização dessa revisão, juntamente com o uso de um tratado de endocrinologia.

### 3 DESENVOLVIMENTO

A neuropatia diabética é a complicação mais problemática e a mais comum do diabetes mellitus, que afeta os nervos periféricos (como mãos e pés). Esse processo se deve ao fato de que no diabetes ocorre uma diminuição do oxigênio que chega nos nervos, e concomitantemente ocorre um processo inflamatório que afetam o funcionamento dos nervos, ocasionando a neuropatia diabética. A polineuropatia difusa simétrica é a forma mais comum da neuropatia diabética, em que a ausência de dor após estimulação é a principal manifestação. A avaliação clínica da neuropatia diabética e suas opções de tratamento são multifatoriais. Os tratamentos farmacológicos atuais incluem diferentes classes de medicamentos e são paliativos ou projetados para bloquear a neurotransmissão, e poucos pacientes recuperam ou apresentam remissão da dor, retratando um desafio para o manejo da neuropatia periférica diabética (JESUS; REDIVO; GASPARIN; SOTOMAIOR, 2019).

Os receptores endocanabinoides são de dois tipos, os receptores CB1 que são encontrados principalmente no sistema nervoso central e os receptores CB2 que são encontrados principalmente no sistema nervoso periférico, nas células do sistema imune e nas células inflamatórias. A principal função dos receptores CB2 é controlar o funcionamento do sistema imunológico, modulando a inflamação e a dor (GRUDEN; BARUTTA; KUNOS; PACHER, 2015).

O canabidiol é um composto não psicoativo encontrado na planta *Cannabis sativa* e que atua predominantemente nos receptores CB2. Diversos estudos demonstraram eficácia na melhora da dor crônica decorrente de diferentes etiologias com o seu uso. Apresentando efeito terapêutico em diversas condições, como no estresse oxidativo, inflamação, perda e degeneração nervosa. Em um estudo realizado com ratos diabéticos induzidos por

estreptozotocina validou o efeito potencial antinociceptivo do CBD sobre a alodinia mecânica demonstrando que o efeito antialodínico agudo do CBF não alterou a atividade locomotora em ratos diabéticos e que o efeito antialodínico do CBD não depende da ativação direta dos receptores CB1 e CB2. Além disso, o efeito antialodínico do CBD revelou ser dependente da ativação do receptor 5-HT1A, aumentando significativamente os níveis espinhais de serotonina (JESUS; REDIVO; GASPARIN; SOTOMAIOR, 2019).

Alguns estudos sugeriram que a ativação do receptor CB1 contribui para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2, pois o receptor CB1 forma um complexo com o receptor de insulina e culmina morte das células beta. Já o receptor CB2 possui um papel fundamental na inibição de processos inflamatórios, apresentando um potencial efeito protetor na morte de células beta mediada por células inflamatórias. Os agonistas dos receptores CB2 exerceram efeitos antinociceptivos em camundongos diabéticos devido à inibição da inflamação causada pela micróglia, dessa forma, o receptor CB2 apresentou evidências de ser protetor das complicações diabéticas (GRUDEN; BARUTTA; KUNOS; PACHER, 2015).

Existem evidências de que a ativação de receptores CB2 diminuíram significativamente citocinas pró-inflamatórias e fatores pró-apoptóticos e foram responsáveis pela regulação do metabolismo da glicose e de lipídios, sendo chave para o auxílio de alguns distúrbios metabólicos como o diabetes, a obesidade e a hiperlipidemia. A ativação dos receptores CB2 ocasionou a redução de citocinas como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), além de apresentar papel na apoptose devido a melhora de espécies reativas de nitrogênio e espécies reativas de oxigênio. Estudos confirmam, ainda, o papel do CB2 na secreção de insulina, através da facilitação da entrada de cálcio nas células beta pancreáticas apresentando o CB2 como um excelente antioxidante, antiapoptótico e anti-inflamatório, e dessa forma, um excepcional potencial para o tratamento do diabetes mellitus e suas complicações, como a neuropatia diabética (KUMAWAT; KAUR, 2019).

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O uso do canabidiol no tratamento da neuropatia diabética é uma discussão crescente, tendo em vista os inúmeros estudos que é possível de ser encontrados em torno da utilização terapêutica da Cannabis sativa e suas substâncias ativas e também do sistema canabinóide endógeno humano. (HALL, 2019)

A fisiopatologia da neuropatia diabética é complexa e existe grandes mazelas na eficácia dos tratamentos convencionais, levando a uma maior dificuldade em controle da dor, aderência ao tratamento e controle de uma adequada qualidade de vida ao paciente. (HALL, 2019)

O fato de existir dores que não podem ser controladas pelos meios convencionais de tratamento levam a pesquisar alternativas para o controle e assim aumentarem a esperança dos pacientes, os estudos com a utilização do canabidiol é um grande exemplo dessa relação. As pesquisas buscam analisar além do controle da dor, os possíveis problema relacionados a utilização crônica dessas substancias ativas da canabis, como possíveis dependência, transtornos psiquiátricos, entre outros inúmeros problemas possíveis. (PEREIRA, 2020)

As pesquisas demonstram que a utilização do canabidiol passará cada vez mais a ser uma alternativa de tratamento para o manejo da dor neuropática, principalmente a resistente aos tratamentos convencionais, evidenciado pela retirada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no Brasil, do canabidiol da lista de substâncias proibidas, passando a ser substancia a ser controlada. (PEREIRA, 2020)

## 5 CONCLUSÃO

A diabetes é uma preocupação crescente em todo o mundo, assim como suas complicações, no qual o manejo adequado de seus danos é fundamental. Sendo assim, a neuropatia diabética é considerada uma complicação grave da diabetes, devido a presença de dor neuropática, e atualmente os tratamentos para seu controle não são totalmente capazes de suprirem as necessidades dos pacientes por possuírem inúmeros efeitos colaterais. Nesse sentido, os compostos de cannabis estão cada vez mais sendo estudados com o intuito de analisar os efeitos analgésicos deles no controle da dor e inflamação, objetivando melhorar a qualidade de vida ao paciente.

## REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 15 mai 2022.

GRUDEN, G; BARUTTA, F; KUNOS, G; PACHER, P. Role of the endocannabinoid system in diabetes and diabetic complications. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 173, n. 7, p. 1116-1127, 20 ago. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13226>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26076890/>. Acesso em: 17 maio 2022.

HOGGART, B.; RATCLIFFE, S.; EHLER, E.; SIMPSON, K. H.; HOVORKA, J.; LEJČKO, J.; TAYLOR, L.; LAUDER, H.; SERPELL, M. A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. **Journal Of Neurology**, [S.L.], v. 262, n. 1, p. 27-40, 30 set. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7502-9>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270679/>. Acesso em: 17 maio 2022.

HALL, João Menéres Borges Nunes. O papel do sistema endocanabinóide no controlo da dor neuropática. Porto, julho, 2019.

JESUS, Carlos Henrique Alves; REDIVO, Daiany Darlly Bello; GASPARIN, Aléxia Thamara; SOTOMAIOR, Bruna Bittencourt. Cannabidiol attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats via serotonergic system activation through 5-HT1A receptors. **Brain Research**. São Paulo, p. 156-164. jul. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898678/>. Acesso em: 17 maio 2022.

KUMAWAT, Vivek S.; KAUR, Ginpreet. Therapeutic potential of cannabinoid receptor 2 in the treatment of diabetes mellitus and its complications. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 862, p. 172628, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172628>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299919305801?via%3Dihub>. Acesso em: 17 maio 2022.

PEREIRA, A. M. Participação do sistema endocanabinoide na neuromodulação da neuropatia sensitiva periférica induzida por oxaliplatina em camundongos. 2020. 141 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

TOTH, Cory C; JEDRZEJEWSKI, Nicole M; ELLIS, Connie L; FREY, William H. Cannabinoid-Mediated Modulation of Neuropathic Pain and Microglial Accumulation in a Model of Murine Type I Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. **Molecular Pain**, [S.L.], v. 6, p. 1744-8069, 1 jan. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-6-16>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20236533/>. Acesso em: 17 maio 2022.

WAJCHENBERG, Bernardo Léo *et al.* **Tratado de Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: GEN, 2014.