



Elini Vaz dos Santos de Freitas – 4207856
Francisco dos Santos Gurgita Neto – 4207870
Thaís da Silva Sene – 4207757

**Canabinoides no Tratamento
da Dor Crônica**

Duque de Caxias
2022

Elini Vaz dos Santos de Freitas – 4207856
Francisco dos Santos Gurgita Neto – 4207870
Thaís da Silva Sene – 4207757

**Canabinoides no Tratamento
da Dor Crônica**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à AFYA / Universidade do
Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”,
como parte dos requisitos parciais para
obtenção do grau de bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof^ª. Lauracy Monzato

Duque de Caxias
2022

Freitas, Elini Vaz dos Santos de; Neto, Francisco dos Santos Gurgita; Sene, Thais da Silva. Canabinoides no tratamento da dor crônica / Eleni Costa Vaz dos Santos; Francisco Santos; Thais da Silva Sene.
37f. il. 29 cm.

Trabalho de conclusão de curso (graduação em Farmácia). AFYA / Universidade do Grande Rio. "Prof. José de Souza Herdy".

Orientação: Prof. Lauraci Monzato.

1. Canabidiol 2. Dor crônica 3. Farmácia. I. Monzato, Lauraci. II. AFYA / Universidade do Grande Rio. "Prof. José de Souza Herdy". III. Título.

Elini Vaz dos Santos de Freitas – 4207856
Francisco dos Santos Gurgita Neto – 4207870
Thaís da Silva Sene – 4207757

**Canabinoides no Tratamento
da Dor Crônica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Lauracy Monzato
AFYA / UNIGRANRIO

Prof. Dra. Luciene Faria de Souza
AFYA / UNIGRANRIO

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, e aos nossos familiares e amigos, pelo incentivo e otimismo através de longa jornada.

Aos professores, e a nossa Professora Orientadora, Lauracy Monzato, nosso muito obrigado pelo conhecimento transmitido, confiança e compreensão.

Pensar é o trabalho mais difícil que existe. Talvez por isso
tão poucos se dediquem a ele.
Henri Ford

RESUMO

A dor crônica é uma doença dispendiosa e clinicamente debilitante, que requer cuidados especiais, e um fenômeno biopsicossocial que ocorre no mundo todo. Pode ter consequências na qualidade de vida, induzindo a depressão, dependência funcional, isolamento social, instabilidade financeira, alterações na dinâmica familiar, fadiga, anorexia, constipação, náuseas, desesperança, sentimento de morte, dificuldade de concentração, dentre outros. A *Cannabis Sativa* é uma planta milenar da família *canabaceae* apresentando, entre seus principais componentes, os canabinoides. Dentre eles, THC e CBD são predominantes nos estudos clínicos atuais, apresentando propriedades anti-inflamatórias, antieméticas, psicoativas e antinociceptivas importantes. Com os estudos mais recentes com a *cannabis*, os resultados tem sido promissores na redução da dor, e de outras afecções como a epilepsia, melhora na qualidade de vida e sinergismo com fármacos opioides, permitindo a diminuição de doses sem perda de eficácia. O objetivo geral deste trabalho foi caracterizar os estudos que evidenciaram a efetividade do uso do canabinoide no tratamento da dor crônica, e abordar as possibilidades de uso terapêutico dos canabinoides enfatizando-se seu mecanismo de ação e as limitações relatadas pela literatura. O presente trabalho tem como metodologia um estudo descritivo analítico, através de uma pesquisa bibliográfica dos principais artigos presentes nas fundamentais fontes de buscas existentes. Conforme realizada a revisão de literatura pode-se concluir que os canabinoides e o sistema endocanabinoide estão envolvidos em funções muito importantes no organismo humano, principalmente no SNC, TGI, Sistema Cardiovascular e endócrino, tendo sido obtidos resultados no tratamento da dor crônica.

Palavras-chave: Canabidiol, dor crônica, farmácia.

ABSTRACT

Chronic pain is an expensive and clinically debilitating disease, requiring special care, and a biopsychosocial phenomenon that occurs worldwide. It can have consequences on quality of life, inducing depression, functional dependence, social isolation, financial instability, changes in family dynamics, fatigue, anorexia, constipation, nausea, hopelessness, feeling of death, difficulty concentrating, among others. *Cannabis Sativa* is an ancient plant of the *canabaceae* family, with cannabinoids among its main components. Among them, THC and CBD are predominant in current clinical studies, showing important anti-inflammatory, antiemetic, psychoactive and antinociceptive properties. With the most recent studies with cannabis, the results have been promising in reducing pain and other conditions such as epilepsy, improving quality of life and synergism with opioid drugs, allowing dose reduction without loss of efficacy. The general objective of this study was to characterize the studies that have shown the effectiveness of the use of cannabinoids in the treatment of chronic pain, and to address the possibilities of therapeutic use of cannabinoids, emphasizing their mechanism of action and the limitations reported in the literature. The present work has as methodology an analytical descriptive study, through a bibliographic research of the main articles present in the fundamental sources of existing searches. According to the literature review, it can be concluded that cannabinoids and the endocannabinoid system are involved in very important functions in the human body, especially in the CNS, TGI, Cardiovascular and Endocrine System, and results have been obtained in the treatment of chronic pain.

Keywords: Cannabidiol, chronic pain, pharmacy.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Δ 8 -THC - Δ -8-tetra-hidrocanabinol

Δ 9 -THC - Δ -9-tetra-hidrocanabinol

12 Ach – Acetilcolina

5-HT – serotonina

AINE – anti-inflamatório não-esteroidal

ANVISA – Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária

C. sativa – *Cannabis sativa*

CB1 – Receptores Canabinóides Tipo 1

CB2 - Receptores Canabinóides Tipo 2

CBD – Canabidiol

CBN- Canabinol

CID – Classificação Internacional de Doenças

COX – enzima ciclooxygenase

GABA – ácido gama-aminobutírico

Glu – Glutamato

HIV – vírus da imunodeficiência humana

NA – noradrenalina

OMS – Organização Mundial de Saúde

SEC – Sistema endocanabinoide

SNC – Sistema Nervoso Central

THC – Tetrahydrocanabinol

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Via ascendente nociceptiva.....	16
Figura 2 – Partes fundamentais da planta <i>Cannabis sativa</i>	18
Figura 3 – Esquema representativo da distribuição dos receptores canabinoides CB1 e CB2 e das funções fisiológicas que os mesmos exercem no organismo. Adaptação.	19
Figura 4 – Representações moleculares do Canabidiol (A) e do THC (B).....	20
Figura 5 – Receptores canabinoides CB1 e seus efeitos da interação com endocanabinoides e Δ^9 -THC. 12 Ach = acetilcolina; Glu = glutamato; GABA = ácido gama-aminobutírico; NA = noradrenalina; 5-HT = serotonina.....	21
Figura 6 – Metabolismo do THC quando inalado.....	22
Figura 7 – Estrutura química do Dronabinol (Δ^9 -6a,10a-trans-THC); Nabolina	27

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Formas de prescrições do <i>cannabis</i>	25
Tabela 2 – Artigos selecionados para a discussão	33
Quadro 1 – Medicamentos e produtos com registro ou autorização da Anvisa para comercialização nas farmácias brasileiras	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 JUSTIFICATIVA.....	14
3 OBJETIVO.....	15
3.1 OBJETIVO GERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
4 REFERENCIAL TEÓRICO	16
4.1 DOR CRÔNICA	16
4.2 MECANISMO DE AÇÃO DOS CANABINOIDES NA DOR	17
4.3 VANTAGENS E DESVANTAGENS DO USO DOS CANABINOIDES EM USO TERAPÊUTICO	23
4.4 O USO TERAPÊUTICO DE COMPOSTOS CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA.	24
5 METODOLOGIA	32
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

A *cannabis* tem feito parte da história da humanidade há centenas de anos, com registros na China desde 2.800 a.C. No Brasil é reconhecida com seu nome africano de maconha. A *cannabis* tem importância na nutrição, medicina e como alimento fármaco, além do efeito psicótico. Essas propriedades começaram a ser estudadas e compreendidas a partir da década de 1960, ao serem identificados e separados os principais compostos bioquímicos da planta (BONFÁ et al., 2008).

Entre os compostos químicos que fazem parte de sua composição, podem ser citados os açúcares, hidrocarbonetos, aminoácidos, esteroides, flavonoides, monosesquiterpenos e sesquiterpenos, entre outros (OLIVEIRA et al., 2018).

São três as espécies do gênero *Cannabis*: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e a *Cannabis rudelis*. A *Cannabis sativa* é a mais comum, com cultivo em quase todo o mundo. Entre seus mais de 500 diferentes compostos químicos, incluem-se mais de 100 carabinoides, substâncias exclusiva do gênero *Cannabis*. O Canabidiol faz parte dos componentes não psicoativo, sendo destaque, pois mesmo não tendo efeitos psicoativos, tem apresentado propriedades anticonvulsivantes, antipsicóticas, anti-inflamatórias, antiepiléptica e ansiolítica (ARAÚJO et al., 2020).

O principal constituinte psicoativo é o Δ^9 - Tetrahydrocannabinol (Δ^9 - THC), com um extenso espectro de efeitos fisiológicos e comportamentais. Entre os efeitos, são relatada alteração da frequência cardíaca e da pressão arterial, euforia, alteração da cognição e psicose. Os carabinoides são substâncias que encontram-se em todas as extremidades da *Cannabis sativa* (CS), como glândulas, pelos secretores, flores e folhas (ALMEIDA, 2015).

Com os estudos das últimas décadas das propriedades farmacológicas da CS, foram descoberto o sistema “carabinérgico” endógeno, que foi, a seguir, nomeado como sistema endocanabinoide (SEC) ou canabinoide endógeno. Muitos estudos têm relacionado à participação do SEC na modulação da dor, criando oportunidade para a evolução farmacêutica nessa área (BONFÁ et al., 2008).

A dor crônica é uma doença dispendiosa e clinicamente debilitante, que requer cuidados especiais, e um fenômeno biopsicossocial que ocorre no mundo

todo. Envolve várias condições clínicas heterogêneas (ASCENSÃO et al., 2016). É considerado dor crônica quando se mantém de três a seis meses, ou tem período de recuperação maior que o esperado, sendo um alerta nociceptivo. A dor crônica incide em cerca de 20% das pessoas no mundo, correspondendo entre 15 a 20% das consultas médicas (CORRÊA et al., 2021).

Pode ter consequências na qualidade de vida, induzindo a depressão, dependência funcional, isolamento social, instabilidade financeira, alterações na dinâmica familiar, fadiga, anorexia, constipação, náuseas, desesperança, sentimento de morte, dificuldade de concentração, dentre outros (DELLAROZA et al., 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) em conjunto com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain* - IASP) realizaram uma atualização na Classificação Internacional de Doenças (CID), que entrará em vigor em 2022. Esta nova atualização, tem como objetivo corrigir erros na obtenção de dados epidemiológicos precisos sobre a dor crônica, justificando o faturamento para despesas de saúde sobre seu tratamento e o desenvolvimento e implementação de novas terapias (CORRÊA et al., 2021).

Com os estudos mais recentes com a *cannabis*, os resultados têm sido promissores na redução da dor, e de outras afecções como a epilepsia, melhora na qualidade de vida e sinergismo com fármacos opioides, permitindo a diminuição de doses sem perda de eficácia (ASCENSÃO et al., 2016; BARON et al., 2018).

Essa possibilidade trata justamente da manipulação do sistema endocanabinoide, que está distribuído por todo o sistema nervoso central e periférico, que desempenha inúmeras funções na homeostase do organismo, incluindo a modulação da dor, nas respostas imunológica/inflamatória e no estresse (BARON et al., 2018).

Com a falta de respostas aos tratamentos tradicionais para a dor crônica, novas vias de tratamentos estão sendo pesquisadas, entre elas a utilização de canabinoides, atualmente sendo empregado para tratar outras afecções, entre elas a epilepsia (ASCENSÃO et al., 2016).

O canabinoides tem indicação no tratamento de dores crônicas de várias origens, como as dores neuropáticas associadas ou não a diabetes, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) entre outros (CORREA et al., 2021).

Seu uso tem sido difundido e aumentado no mundo todo, com evidências de efeitos no apetite, sono e humor. Dentre seus compostos, a ciência tem interesse em dois, para uso medicinal, o delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC), principal constituinte ativo, com propriedades psicoativas e analgésicas, e o canabidiol (CBD), de menor compatibilidade com os receptores canabinoides, e com potencial para inutilizar a eficácia negativa do THC, tendo um efeito considerável na modulação da dor (CORRÊA et al., 2021).

2 JUSTIFICATIVA

O uso terapêutico do canabinoide como coadjuvante no tratamento da dor crônica é um tema que nos chamou a atenção, visto que a dor crônica ser uma doença que causa impacto para a qualidade de vida do indivíduo, afetando vários aspectos na vida social, pessoal e laboral com consequências sérias para seu desenvolvimento.

Além disso, mesmo com décadas de pesquisa, o tema *cannabis* medicinal ainda é polêmico em vários lugares do mundo, incluindo o Brasil, onde os canabinoides são cercados por considerável controvérsia na mídia, na sociedade, e também entre os profissionais da área de saúde, além das imposições legais quanto seu uso.

Contudo, nos últimos anos o canabinoide tem sido estudado em paciente com dor crônica, e seus progressos têm sido relatados.

Justifica-se este trabalho pela importância de se compreender os efeitos descritos na literatura científica para os compostos derivados da *C. sativa*, que evidenciam a efetividade do uso dos canabinoides, aplicados como adjuvantes no tratamento das dores crônicas.

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

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. O objetivo geral deste trabalho é caracterizar os estudos que evidenciam a efetividade do uso do canabinoide no tratamento da dor crônica, e abordar as possibilidades de uso terapêutico dos canabinoides enfatizando-se seu mecanismo de ação e as limitações relatadas pela literatura.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as vantagens e desvantagens do uso dos carabinoides em uso terapêutico;
- Explanar sobre o uso terapêutico de alguns compostos canabinoides no tratamento da dor crônica.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 DOR CRÔNICA

A dor crônica afeta 15% da população mundial, e no Brasil, 51,44% da população é afetada, sendo considerado um problema de saúde pública, estando ou não relacionada à outra patologia.

A dor pode ser classificada, do ponto de vista temporal, como aguda ou crônica, sendo a dor aguda a que possui uma duração limitada e a dor crônica, uma duração mais persistente. A dor crônica é uma importante fonte de sofrimento necessita de tratamentos, sendo sua definição aceita como aquela que se mantém ou recorre por tempo maior que três a seis meses ou apresenta período de recuperação acima do esperado para o fator causal, perdendo sua função típica de alerta nociceptivo (SOUZA et al., 2019; CORRÊA et al., 2021).

A percepção da dor é resultado de um processo de nocicepção, que envolve diversas etapas: a recepção do estímulo, a transdução (lesão periférica que envia impulsos elétricos por nervos nociceptivos), transmissão (lesão pós-nervosa dos aferentes nociceptivos), modulação (segmento da medula espinhal ao cérebro para determinar a dor), por fim gerando a percepção da dor, figura 1 (CORRÊA et al., 2019; SOUZA et al., 2019).



Figura 1 – Via ascendente nociceptiva

Fonte: Oliveira (2017).

A dor é um mecanismo que envolve inúmeros processos fisiológicos, cognitivos e emocionais, interferindo diretamente na qualidade de vida do indivíduo. Essa tem como principal função no organismo atuar como um sinal de alerta, ativando respostas protetoras como forma de minimizar possíveis danos teciduais. O THC pode ser considerado como uma opção dissociativa para o seu alívio, atuando nos componentes sensoriais e afetivos da dor (SOUZA et al., 2019).

A dor crônica tem alta prevalência, sendo de difícil manejo e sua resposta a tratamentos convencionais é baixa. Assim, têm sido estudadas várias terapias alternativas ou complementares para dor crônica, sendo uma delas, a manipulação do sistema endocanabinoide, que está distribuído por todo o sistema nervoso central e periférico. Ele desempenha múltiplas funções na homeostase do organismo (inclusive a modulação da dor), nas respostas imunológica/inflamatória e no estresse. Esse sistema também tem papel importante em uma série de outras funções fisiológicas que podem apresentar relações com a dor, como cognição, memória, função endócrina, náuseas, vômitos e até mesmo anticoncepção (CORRÊA et al., 2021).

4.2 MECANISMO DE AÇÃO DOS CANABINOIDES NA DOR

A *Cannabis sativa* tem sido utilizada por diversas culturas para diversos fins terapêuticos, contudo, seu uso foi descontinuado pela falta de conhecimento integral de seu mecanismo de ação. A planta *C. sativa* apresenta estruturas masculinas e femininas. As folhas serrilhadas contêm níveis muito baixos de THC. As flores masculinas apresentam baixos níveis de canabinoides, as plantas femininas produzem muito mais canabinoides como o THC e o CBD, figura 2 (CORRÊA et al., 2019; CORRÊA et al., 2021).

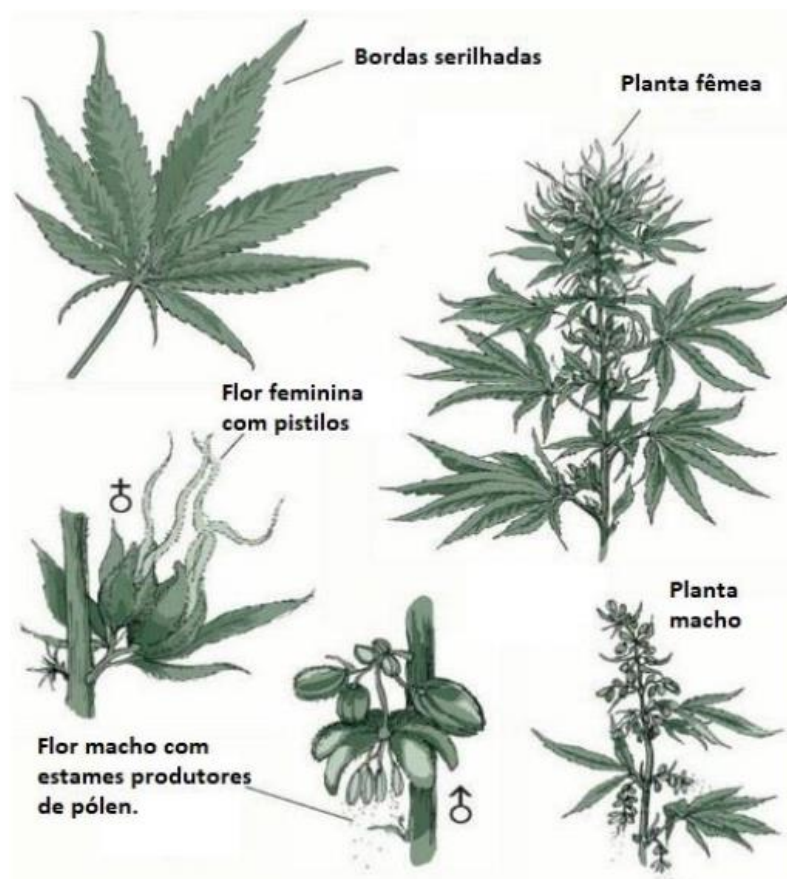


Figura 2 – Partes fundamentais da planta *Cannabis sativa*.

Fonte: <https://medium.com>

Com o isolamento do seu principal componente psicoativo o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC), os estudos relacionados às propriedades farmacológicas da *Cannabis sativa* e seu potencial uso terapêutico ganharam grande impulso nas últimas décadas. Desta forma, foi descoberto o sistema “canabinérgico” endógeno, que a seguir foi denominado de sistema endocanabinoide (SEC) ou canabinoide endógeno. Neste tempo, diversas evidências clínicas e experimentais vêm sugerindo a participação do SEC na modulação da dor, abrindo espaço para o desenvolvimento farmacêutico nessa área (LESSA et al., 2016).

Em 1988 foi identificado o primeiro receptor canabinoide, o receptor endocanabinoide 1 (CB1). Em 1993, um segundo receptor foi descoberto e denominado de receptor endocanabinoide 2 (CB2). Ambos os receptores pertencem à família de proteínas de membrana celular acopladas às proteínas Gi/o. A distribuição tecidual dos receptores CB1, principalmente nos gânglios da base, cerebelo, hipocampo, córtex, medula espinhal e em nervos periféricos, esclarece a

maior parte dos efeitos psicotrópicos das substâncias endocanabinoides, figura 3. Os receptores CB2 são encontrados nas células do sistema imune, o que pode explicar seus efeitos sobre a dor e a inflamação (LESSA et al., 2016).



Figura 3 – Esquema representativo da distribuição dos receptores canabinoides CB1 e CB2 e das funções fisiológicas que os mesmos exercem no organismo.

Fonte: www.repositorio.ufc.br.

O CB1, receptor mais relacionado às vias de dor, quando ativado, bloqueia as vias de transmissão da dor através dos canais dependentes de voltagem. A ligação dos derivados de *C. sativa*, em especial o THC, com o sistema de identificação da dor evidencia que o tema não é apenas político-social, mas permeia a esfera científica, pois a dose e a forma de administrações adequadas são benéficas para pacientes que apresentaram falha terapêutica com o uso de terapias convencionais (ASCENÇÃO et al., 2016).

O receptor canabinoide CB1 está ligado a áreas como substância cinzenta periaqueducal, medula rostral ventromedial, corno dorsal da medula espinhal e na periferia do SNC, zonas de transmissão e modulação da dor. Os receptores CB1, localizados na porção pré-sináptica dos axônios, estão envolvidos no mecanismo de modulação da dor, pois inibem o impulso nervoso da dor por supressão da adenilato ciclase, que desencadeia a reação mencionada anteriormente (ASCENÇÃO et al., 2016).

O THC é a principal substância ativa presente na planta *Cannabis sativa*, pode modelar a neurotransmissão excitatória e inibitória por ser agonista parcial nos receptores CB1 e CB2. E o CBD tem a função de antagonizar alguns efeitos

causados pelo THC desde os efeitos desejáveis até os psicoativos, figura 4 (LESSA et al., 2016).

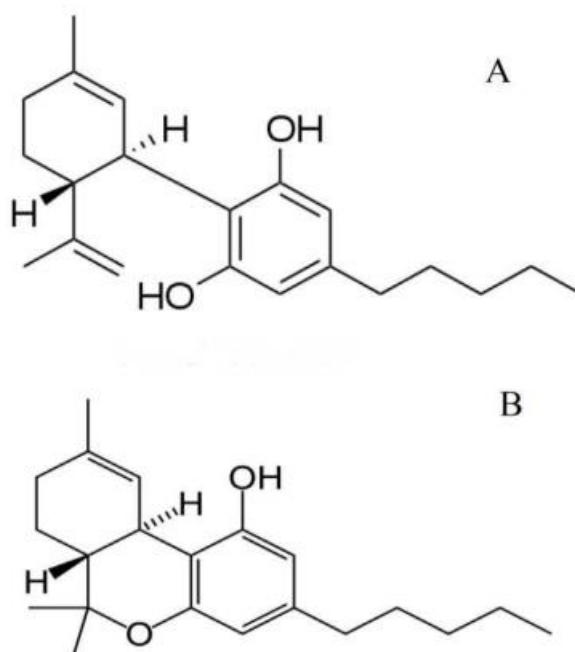


Figura 4 – Representações moleculares do Canabidiol (A) e do THC (B)

Fonte: Souza (2017).

Os derivados canabinoides apresentam efeito por interagir com receptores específicos nas células: o receptor canabinoide 1 (CB1), encontrado principalmente nos neurônios e células gliais em várias partes do cérebro; e o receptor canabinoide 2 (CB2), encontrado principalmente em células que participam do sistema imune. Os efeitos eufóricos do THC são causados pela ativação dos receptores CB1. O CBD tem afinidade muito baixa por esses receptores (100 vezes menos que o THC) e quando se liga produz pouco ou nenhum efeito (RIBEIRO et al., 2021).

Os receptores CB1 do sistema nervoso central estão localizados nos terminais nervosos pré-sinápticos e pós-sinápticos, que são responsáveis pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides (SAITO, 2010). Os receptores CB2 são encontrados periféricamente nas células do sistema imunológico e no sistema nervoso central, juntamente com os receptores CB1, porém em menores quantidades (CARVALHO; TAKAHASHI, 2014). Os receptores são ativados quando estão na presença de ligantes endógenos, ou quando existem outros canabinoides presente, como o Δ^9 -THC, e a partir desta interação ocorre

uma série de reações que causam um decréscimo na inibição de liberação de neurotransmissores, figura 5 (GONÇALVES, 2014).

Os canabinoides, por estes mecanismos de ação, afetam as funções cognitivas e motoras. Seus efeitos particulares por usuários crônicos incluem aprimoramento de sentidos, erros no tempo e julgamento espacial, instabilidade emocional, impulsos irresistíveis, ilusões e até alucinações. São também relatados na literatura os efeitos gerais, como a diminuição do desempenho psicomotor, a interferência na atenção e a perda de eficiência na memória de curto prazo (SOUZA, 2017).

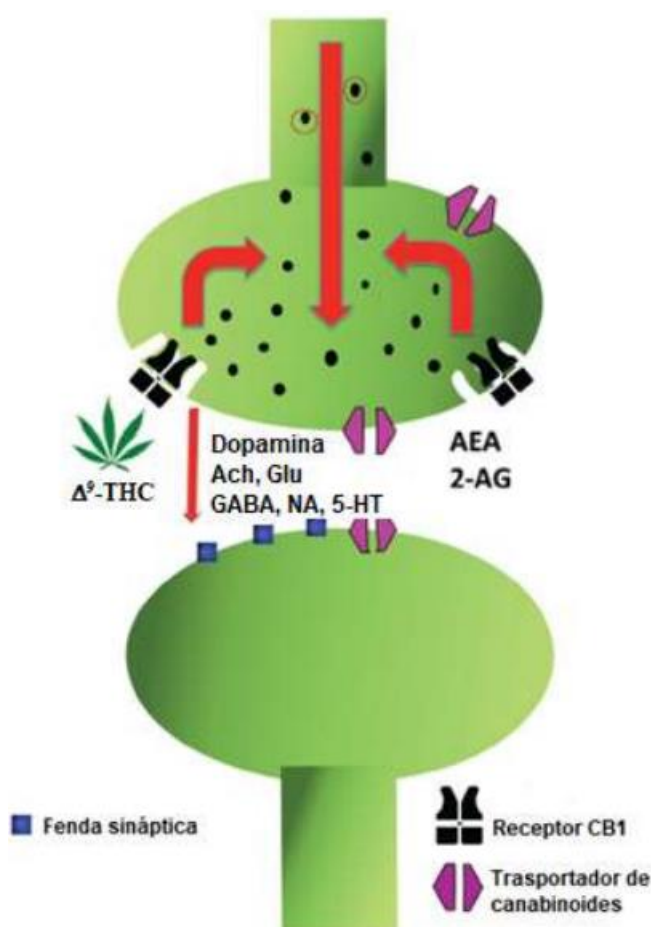


Figura 5 – Receptores canabinoides CB1 e seus efeitos da interação com endocanabinoides e Δ^9 -THC. 12 Ach = acetilcolina; Glu = glutamato; GABA = ácido gama-aminobutírico; NA = noradrenalina; 5-HT = serotonina

Fonte: Souza (2017).

Estudos reúnem informações relevantes sobre o uso terapêutico dos derivados canabidiol (CBD) e delta-9-tetrahydrocannabinol (THC Δ^9 -

tetrahydrocannabinol). O CBD é uma das mais de 400 substâncias encontradas na planta, representando mais de 40% do extrato (Garcia et al., 2020). Difere do THC – principal canabinoide psicoativo da maconha, já que o CBD não produz euforia nem intoxicação. O THC é extraído do composto ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) forma inativada, não apresentando efeitos psicoativos, embora tenha propriedades neuroprotetoras, figura 6. O THC é a forma mais ativa de canabinoide produzindo alterações características de humor e de percepção (VILLAS BÔAS; REZENDE, 2020).

Os canabinoides têm uma ação rápida, e alcança principalmente o fígado, cérebro, fígado e pulmões, que são bem vascularizados. As características do paciente, como seu tamanho, peso, e estado de doença, pode influenciar a distribuição, afetando a permeabilidade nas barreiras fisiológicas. Por serem compostos altamente lipofílicos, o acúmulo em tecidos adiposos é possível, tal como, uma redistribuição e persistência da atividade canabinoide, dias após a administração (SILVA, 2021a).

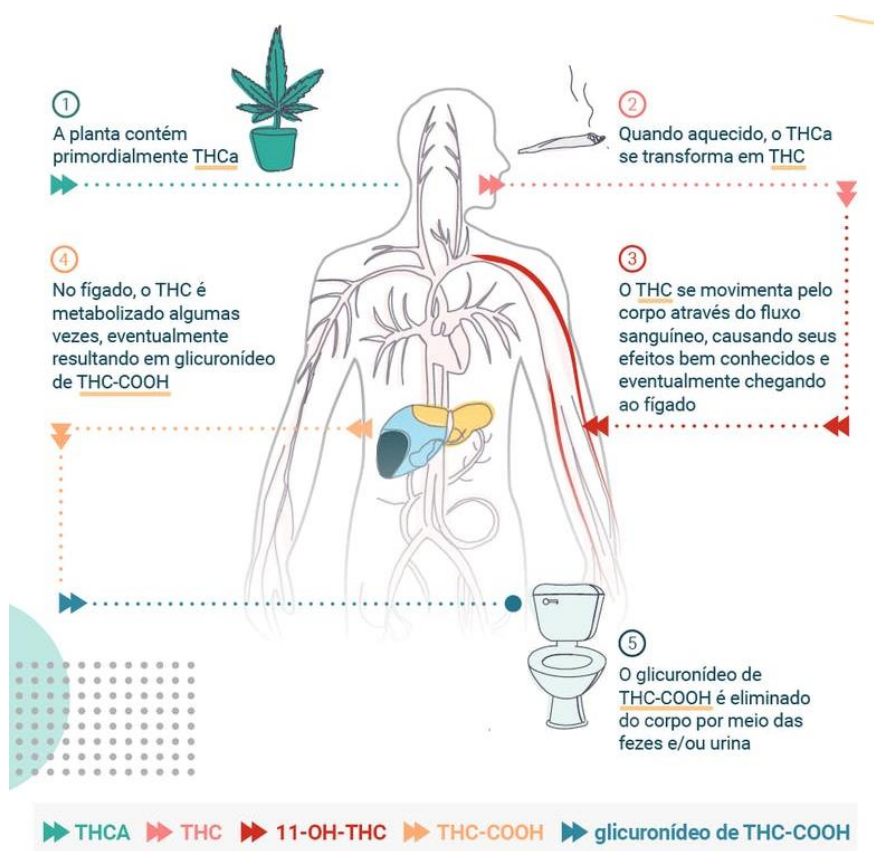


Figura 6 – Metabolismo do THC quando inalado

Fonte: <https://cannigma.com/pt-br/fisiologia/processo-de-metabolizacao-da-cannabis-no-corpo>

A excreção Δ^9 -THC e seus metabólitos ocorre através das fezes e da urina em aproximadamente 7 dias. O principal metabólito encontrado na urina, e de extrema importância para análises toxicológicas para avaliar o consumo de C. sativa, é o 11- nor-9-carboxi-THC, enquanto nas fezes predomina o 11-hidroxi-THC. O pico dos níveis plasmáticos desse metabólito ocorre entre 1,5 e 2,5 horas após a inalação da fumaça e os níveis alcançados são aproximadamente um terço da concentração de Δ^9 -THC original (LUCENA, 2021).

4.3 VANTAGENS E DESVANTAGENS DO USO DOS CANABINOIDES EM USO TERAPÊUTICO

Há evidências que o canabidiol age em outros sistemas de sinalização cerebral com efeitos terapêuticos importantes. Além dos benefícios promovidos por esses compostos outros estudos evidenciam riscos e prejuízos relacionados aos efeitos sobre a saúde humana (RIBEIRO et al., 2021).

Tem-se conhecimento que o uso frequente e prolongado da maconha (fumo) está associado a efeitos deletérios sobre a função psicológica, incluindo o risco aumentado de desenvolvimento de psicose em indivíduos predispostos; alterações estruturais e funcionais do cérebro; e comprometimento cognitivo. Entretanto, a farmacocinética dos derivados canabinoides sofre influência de fatores como: idade; tempo de esvaziamento gástrico; diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico; diminuição da motilidade gastrintestinal e diminuição da superfície de absorção (RIBEIRO et al., 2021).

O uso dos canabinoides têm algumas contraindicações que incluem doenças cardiovasculares, renais, hepáticas e psiquiátricas. Em estudos com voluntários saudáveis, o THC gerou sintomas psicóticos, aumento de ansiedade, percepção alterada e déficits cognitivos. Em conjunto com as psicoses, os canabinoides podem provocar à taquicardia, provavelmente pelo agonismo dos receptores CB1 presentes no tecido cardíaco e ainda acarretar a toxicidade cardíaca, caso seja administrados com anfetaminas, cocaína entre outros agentes simpaticomiméticos. Já o CBD foi

associado à redução dos efeitos psicotrópicos e cardiovasculares associados ao THC podendo reduzir o risco de taquicardia (SILVA, 2021a).

Contudo, estudos apontem vantagens no uso da maconha para fins medicinais, no tratamento de determinadas enfermidades, outros estudos debatem os efeitos deletérios dos derivados canabinoides para o uso recreativo. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) remanejou o CBD para a Lista C1 do Controle Especial (RDC nº 03, de 26/01/2015). O CBD pode ser prescrito por médicos psiquiatras, neurologistas e neurocirurgiões em receita especial de duas vias (RIBEIRO et al., 2021).

O potencial terapêutico da *cannabis* medicinal no tratamento na dor, especialmente em casos de difícil controle, aliado à sua segurança, pode viabilizá-la como opção terapêutica. Os canabinoides têm proporcionado melhora de sintomas relacionados como redução da dor neuropática, espasticidade e melhora do sono na esclerose múltipla. (RIBEIRO et al., 2019).

Os receptores CB1 são predominantes no sistema cardiovascular, sistema nervoso central e na vasculatura periférica. O THC que tem os CB1 como seu sítio ativo causa aumento da frequência cardíaca, assim como da pressão arterial, dependendo da dose administrada. A frequência de uso de maconha, principalmente cepas ricas em THC, foi associada a maior risco de arritmias e o uso crônico foi associado a mais episódios de angina, diminuição de sinais do sistema nervoso parassimpático e simpático, vasoconstrição central e periférica, aumento da aldosterona sérica e hipertensão (SILVA, 2021b; VICENTE, 2021).

4.4 O USO TERAPÊUTICO DE COMPOSTOS CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

O tratamento da dor crônica é complexo e envolve cuidados específicos indicados pelo médico, além do uso de analgésicos e anti-inflamatórios. Os remédios para dor crônica são indicados de acordo com a intensidade da dor, podendo ser recomendado para dores leve analgésicos como a dipirona ou paracetamol.

Com relação à dor crônica, os tratamentos atuais não são totalmente eficazes e acompanham efeitos colaterais mais ou menos graves. O THC pode ser uma possibilidade de tratamento para dor abdominal crônica causada por pancreatite crônica, à qual é considerada dentro da prática clínica como sendo de tratamento complicado (RIBEIRO et al., 2021).

A dor crônica tem sido uma das principais causas da procura pelo tratamento utilizando os derivados da *cannabis*. Os tratamentos com os derivados da *cannabis* são variados, e ainda não são padronizados, entretanto, em alguns países, há formas de prescrições, ainda que distintas, conforme pode ser observado na tabela 1 (GOIS, 2019).

Tabela 1 – Formas de prescrições do *cannabis*

Medicação	Países e forma de uso
Dronabinol	É usado como sinônimo de THC. Na Alemanha, o dronabinol pode ser fornecido mediante receita médica como um produto comercial pré-embalado ou como gotas ou capsulado preparado pelo farmacêutico usando dronabinol bruto. Disponível em cápsulas contendo 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de substância ativa. Nos EUA, o dronabinol é licenciado para o tratamento de náuseas na quimioterapia do câncer e perda de apetite HIV positivo.
Canabidiol (CBD)	É o canabidiol não-psicotrópico mais importante encontrado na planta <i>cannabis</i> .
Nabilona	É um derivado sintético do THC. Na Grã-Bretanha é licenciado para o tratamento de náuseas em quimioterapia. Uma quantidade de 1 mg de nabilona tem aproximadamente o mesmo efeito que 7 a 8 mg de dronabinol.
<i>Cannabis</i> extrato nabiximols	Extrato de <i>cannabis</i> alcoólico padronizado para conter dronabinol e CBD na proporção de 1:1 e pulverizado sob a língua usando uma bomba de dosagem. Nabiximol é o único medicamento à base de canabinoides que foi licenciado (para o tratamento da espasticidade na EM) na Alemanha. A pulverização fornece uma vez 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD.

Fonte: Gois, 2019.

No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) registrou o primeiro medicamento à base de *Cannabis sativa*. Conhecido como Mevatyl® tem em sua composição uma mistura de THC e CBD (THC 2,7 mg/mL + CBD 2,5 mg/mL). Este medicamento encontrado no Brasil é registrado em outros países como Sativex®, e é indicado no tratamento da espasticidade relacionada a esclerose múltipla (ANVISA, 2017). Além dos canabinoides naturais, os sintéticos também ganharam o seu espaço no mundo, quadro 1.

Quadro 1 – Medicamentos e produtos com registro ou autorização da Anvisa para comercialização nas farmácias brasileiras

Mevatyl (Sativex)	Canabidiol	Canabidiol Farmanguinhos	Canabidiol Nunature
► Categoria: medicamento ► Fórmula: tetrahidronacabinol 27 mg/mL + canabidiol 25 mg/mL. Excipientes: propilenoglicol, óleo de hortelã-pimenta, etanol anidro ► Apresentação: spray de uso bucal de 10 ml ► Indicação: tratamento dos sintomas de pacientes adultos que apresentam espasmos de moderados a graves relacionados à esclerose múltipla (EM) ► Data do registro: 9/1/2017, com base na RDC nº 24/2011 ► Contra-indicações: pacientes com epilepsia, com histórico pessoal ou familiar de esquizofrenia ou outra doença psicótica, histórico de transtorno de personalidade grave, ou outros transtornos psiquiátricos significativos, exceto depressão. Também não deve ser usado por mulheres que estejam amamentando, por menores de 18 anos, por idosos (devido ao risco de quedas), por usuários regulares de cigarro de <i>Cannabis sativa</i> ou com histórico de dependência. Mulheres grávidas devem buscar orientação médica antes de usá-lo ► Fabricante: laboratório britânico GW Pharma (vendido à irlandesa Jazz Pharmaceuticals por US\$ 7,2 bilhões em fevereiro de 2021). É comercializado no Brasil desde 2018 pela Ipsen Farmacêutica ► Tipo de receita: Amarela (para medicamentos extremamente controlados, como entorpecentes e alguns psicotrópicos, por causarem dependência física ou psíquica) ► Preço: R\$ 3.415,51 a caixa com três frascos de 10 ml (preço cheio). Preço promocional: R\$ 2.644,90. O preço ofertado em 2020 para distribuição pelo SUS foi de R\$ 1.445,24	► Categoria: Fitofármaco ► Fórmula: canabidiol a 20 mg/mL; 50 mg/mL e 200 mg/mL. Excipientes: óleo de milho e butil-hidroxianisol ► Apresentação: Solução oral (gotas) de 30ml ► Indicação: não consta na bula, ficando a critério do médico, mas foi examinado formalmente pelo Ministério da Saúde para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais ► Data da autorização: 22/4/2020, com base na RDC nº 327/2019 ► Fabricante: laboratório brasileiro Prati-Donaduzzi, instalado em Toledo (PR) ► Contra-indicações: pacientes usuários de drogas de abuso e crianças menores de dois anos de idade ► Tipo de receita: tipo B (azul), de numeração controlada, a mesma exigida para a compra de calmantes, antidepressivos e outras substâncias psicoativas ► Preço: R\$ 2,5 mil para 200 mg, R\$ 688 para 50 mg e R\$ 280 para 20 mg (preços não promocionais)	► Categoria: Fitofármaco ► Fórmula: canabidiol a 200 mg/mL. Excipientes: óleo de milho e butil-hidroxianisol ► Apresentação: Solução oral (gotas) de 30ml ► Indicação: não consta na bula, ficando a critério do médico, mas foi examinado formalmente pelo Ministério da Saúde para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais. ► Data da autorização: 14/05/2021, com base na RDC nº 327/2019 ► Fabricante: Laboratório brasileiro Prati-Donaduzzi, instalado em Toledo (PR). A Fiocruz/BioManguinhos deve distribuir o produto para oferta no Sistema Único de Saúde (SUS) ► Contra-indicações: pacientes usuários de drogas de abuso e crianças menores de dois anos de idade. ► Tipo de receita: tipo B (azul), de numeração controlada, a mesma exigida para a compra de calmantes, antidepressivos e outras substâncias psicoativas. ► Preço: não informado	► Categoria: Fitofármaco ► Fórmula: canabidiol a 17,18 mg/mL e a 34,36 mg/mL ► Apresentação: não informado ► Indicação: não fornecida ► Data da autorização: 15/04/2021, com base na RDC nº 327/2019 ► Fabricante: Nunature, empresa industrial de cultivo e processamento de cânhamo feminizado localizada nos Estados Unidos ► Contra-indicações: não informadas ► Tipo de receita: tipo B (azul), de numeração controlada, a mesma exigida para a compra de calmantes, antidepressivos e outras substâncias psicoativas ► Preços: não informados Obs: As autorizações somam quatro, pois a empresa Nunature solicitou as duas concentrações do canabidiol em processos separados

Fonte: Agência Senado (2021)

Desde 2015, os produtos derivados da maconha foram prescritos por mais 800 médicos brasileiros. Cada paciente também precisa solicitar liberação à Anvisa

para adquirir o medicamento. Hoje, 4.617 pessoas já têm autorização para importar para uso próprio (ANVISA, 2017).

De acordo com Souza (2017), em 1970, sobre controles de drogas narcóticas nos EUA, foi concedido ao *Food and Drug Administration* (FDA) a responsabilidade de identificar e classificar certos tipos de drogas conforme os catálogos I, II e III. De acordo com esta classificação, o THC natural e seus derivados, estão classificados no catálogo I, ou seja, sem finalidades terapêuticas e com potencial de causar dependência. Já o seu derivado sintético, o Dronabinol utilizado no medicamento Marinol®, está classificado no catálogo III, que tem o uso terapêutico reconhecido e baixo potencial para causar dependências. Na síntese do Δ^9 -THC pode-se gerar uma mistura de estereoisômeros, porém apenas um deles, o isômero Δ^9 -6a,10a-trans-THC (Dronabinol) possui aplicações farmacêuticas, figura 7.

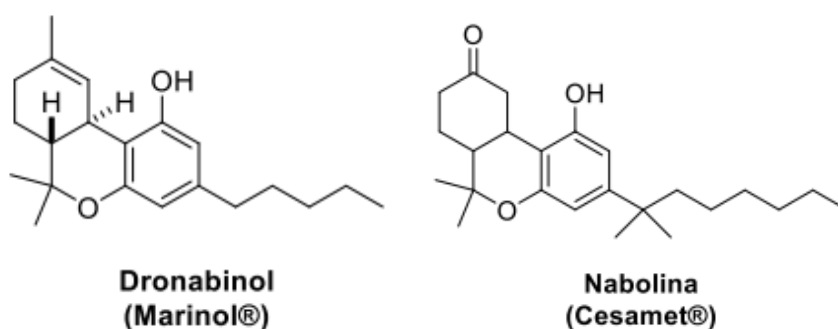


Figura 7 – Estrutura química do Dronabinol (Δ^9 -6a,10a-trans-THC); Nabolina

Fonte: Souza (2017)

Estudos apontaram que pacientes que utilizaram uma única dose de THC tiveram uma redução da intensidade da dor quando em comparação àqueles que fizeram uso de opioides, sugerindo que o THC pode ter um efeito aditivo no tratamento da dor, concluindo que esse composto pode atuar sinergicamente com opioides. Os canabinoides também são eficazes na diminuição da dor em pacientes com distúrbios musculoesqueléticos, fibromialgia, dor associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras condições de dor crônica (RIBEIRO et al., 2021).

De acordo com Fonseca et al. (2019), em um estudo realizado em Portugal, relataram que atualmente, os canabinoides são considerados analgésicos seguros e modestamente eficazes, que fornecem uma opção terapêutica razoável no

tratamento da dor crônica, particularmente em doentes que experienciaram sem sucesso uma primeira e segunda linha de tratamento. No entanto, com exceção do Canadá, que incluiu a dor oncológica nas indicações do Sativex®, nenhum outro país aprovou medicamentos contendo canabinoides para a dor. Por outro lado, ensaios clínicos a decorrer pretendem averiguar possíveis efeitos sinérgicos dos medicamentos opioides com o THC, o que seria particularmente interessante como combinação analgésica, especialmente, para a dor resistente a opioides.

O uso de canabinoides em combinação com opioides aparenta ser um enfoque farmacológico promissor, e direcionado para a terapia da dor. Com diferentes mecanismos e níveis de interação do sistema canabinoide com o sistema opioide, onde ocorre a liberação de endorfina, efeito poupador de opioides, diminuição dos fenômenos de tolerância e abstinência de opioides e resgate da analgesia por opioide após o fenômeno de tolerância; parece haver sinergismo farmacológico otimizando os efeitos analgésicos de ambas, diminuindo as doses de opioides sem prejuízo do efeito terapêutico, além de reduzir, significativamente, os efeitos colaterais (LESSA et al., 2016).

Ainda, segundo Lessa et al. (2016), substâncias canabinoides e o SEC apresentam diferentes níveis de interação com o sistema opioide endógeno. Os mecanismos de interação do sistema canabinoide com o sistema opioide reconhecidos são: liberação de endorfina; efeito poupador de opioides; redução dos fenômenos de tolerância e abstinência de opioides; e resgate da analgesia por opioide após o fenômeno de tolerância.

O THC inibe a síntese de prostaglandina e estimula a lipoxigenase, não afetando a COX1 ou COX2, possui ação entre os dois receptores CB1 e CB2, os outros canabinoides são seletivos, escolhendo aquele que possui maior afinidade. Os terpenos da cannabis também possuem atividade na redução da dor, sendo que o mirceno e pineno possuem efeito analgésico (inibem as prostaglandinas, reduzindo a inflamação), enquanto o cariofileno tem ação anti-inflamatória como agonista seletivo de CB2 e o linalol atua como anestésico local (RIBEIRO et al., 2019).

As vias de administração do CBD e THC vão além da forma fumada, estando disponível em capsulas, óleos, *sprays* oromucosos e dispositivos inalatórios cada uma com tempo de absorção e disponibilidade distintos (GRAÇA, 2020).

Sendo administrado por inalação, o CBD e THC alcançam o pico de concentração máxima em até 10 minutos. Dez a 30% da substância estarão na corrente sanguínea após esse período. Evidentemente, a inalação não pode ser medida, principalmente quando está em forma de cigarro que pode variar na quantidade de *cannabis* enrolada, frequência de inalações, e tempo entre as elas. (SILVA, 2021a).

A Dipirona é um medicamento anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) fraco, utilizado principalmente como analgésico e antitérmico. No entanto, existem incertezas quanto ao mecanismo de ação da Dipirona e de outros AINEs, uma vez que inibidores da COX (ciclooxigenase) mais potentes que a Dipirona não possuem efeitos antitérmicos tão evidentes. Existem algumas hipóteses de que o mecanismo da Dipirona possa modular outras vias, entre elas, a via dos endocanabinoides. Clunfi, em 2013, realizou um trabalho com o objetivo de avaliar uma possível participação do sistema endocanabinoide nos efeitos provocados pela Dipirona tendo como base os efeitos tétrede dos canabinoides, sendo esses: um estado antinoceptivo, indução ao estado cataléptico, hipolocomoção e hipotermia. A autora concluiu que a Dipirona apresentou efeitos similares aos efeitos tétrede do tratamento sistêmico com canabinoide, que foram revertidos pelo antagonista do receptor canabinoide AM251 com exceção da hipotermia, a qual foi acentuada. Esses efeitos indicam um envolvimento do sistema endocanabinoide, em especial o receptor CB1, no mecanismo da Dipirona, e também um possível envolvimento de outras vias moduladoras.

Lessa et al. (2016) descreveram os ensaios clínicos sobre o uso de canabinoides sintéticos, e extratos à base de *cannabis* no tratamento da dor. Entre os canabinoides sintéticos, foram relatados:

- A nabilona: nome comercial Cesamet®, é outro análogo semissintético do THC, disponível em cápsulas orais de 1 e 2mg, tanto nos Estados Unidos como na Europa. Apresenta efeito terapêutico mais prolongado do que o THC por possuir potência farmacológica aproximadamente 10 vezes maior, assim como também por apresentar maior meia-vida. Apesar dos relatos do uso da nabilona no tratamento da dor neuropática e de outras síndromes dolorosas, sua indicação clássica é como agente antiemético

para pacientes em quimioterapia. Em pacientes com polineuropatia, o uso de nabiximol resultou em redução significativa da dor após três meses de uso.

- O Cannador®: um fármaco administrado em cápsulas orais que é feito a partir do extrato bruto da CS com diferentes razões THC/canabidiol, mas que de uma maneira geral é de aproximadamente 2:1. O Cannador® foi utilizado em pacientes com alterações da espasticidade na esclerose múltipla e apresentou leve redução na dor pós-operatória. Contudo, os efeitos adversos, tais como sedação e alterações psicoativas foram evidentes. (LESSA et al., 2016).
- Sativex® é um medicamento produzido a partir do extrato bruto da planta, administrado como um spray bucal que combina um efeito agonista parcial em CB1 e CB2. Além de THC e canabidiol, o Sativex® possui em sua composição outros canabinoides menores, propileno glicol, terpenóides, etanol e excipiente aromatizante de hortelã. O Sativex® tem sido utilizado no tratamento da dor do câncer refratária ao uso de opioides e para o alívio de sintomas relacionados à esclerose múltipla, como, por exemplo dor neuropática de origem central e espasticidade. O uso do Sativex® apresentou resultados satisfatórios em pacientes com dor refratária a tratamentos convencionais e/ou com sintomas neurogênicos e em pacientes com dor crônica intratável. Em pacientes com dor crônica por avulsão do plexo braquial o Sativex® também produziu redução significativa da dor.

Quanto ao uso do *cannabis* em forma de extratos no tratamento da dor, foram citados os:

- O Cannador® é um fármaco administrado em cápsulas orais que é feito a partir do extrato bruto da CS com diferentes razões THC/canabidiol, mas que de uma maneira geral é de aproximadamente 2:1. O Cannador® foi utilizado em pacientes com alterações da espasticidade na esclerose múltipla e apresentou leve redução na dor pós-operatória. Porém, os efeitos adversos, tais como sedação e alterações psicoativas foram evidentes.
- Sativex® é um medicamento produzido a partir do extrato bruto da planta, administrado como um spray bucal que combina um efeito agonista parcial

em CB1 e CB2 . Além de THC e canabidiol, o Sativex® possui em sua composição outros canabinoides menores, propileno glicol, terpenóides, etanol e excipiente aromatizante de hortelã. O uso do Sativex® apresentou resultados satisfatórios em pacientes com dor refratária a tratamentos convencionais e/ou com sintomas neurogênicos e em pacientes com dor crônica intratável. Em pacientes com dor crônica por avulsão do plexo braquial o Sativex® também produziu redução significativa da dor. Os efeitos adversos do Sativex® podem ser considerados leves, sendo os mais comuns: gosto amargo, ardor oral, boca seca, tontura, náusea e fadiga. As sequelas psicoativas são precoces e transitórias e têm sido notadamente reduzidas pela aplicação de um esquema de titulação mais lento e menos agressivo.

Lessa et al. (2016) concluíram que os estudos farmacológicos e os ensaios clínicos suportam parcialmente o uso dos agentes canabinoides como analgésicos para a dor crônica, criando a perspectiva de que os fármacos à base de fitocannabinoides e canabinoides sintéticos possam vir a ser utilizados como adjuvantes para o tratamento da dor, particularmente aquela de origem neuropática. Os agentes canabinoides têm potencial de oferecer ao médico uma opção útil para o tratamento da dor neuropática.

5 METODOLOGIA

O presente trabalho tem como metodologia um estudo descritivo analítico, através de uma pesquisa bibliográfica dos principais artigos presentes nas fundamentais fontes de buscas existentes.

A seleção de artigos utilizou as bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): Lilacs, Scielo, monografias e livros.

As seguintes palavras-chave foram utilizadas em várias combinações: Canabidiol, dor crônica, farmácia. Os critérios de inclusão foram: artigos que abordem o uso dos canabinoides no tratamento da dor crônica, artigos compreendido entre 2016 e 2021 em português, e artigos disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram comentários, editoriais, artigos que não estavam em português, artigos em espanhol e inglês ou artigos que não estavam disponíveis na íntegra, os artigos publicados anteriormente ao período estipulado, e artigos que não trataram do tema escolhido.

Identificou-se 102 artigos, que após leitura dos resumos, foram excluídos os que não guardavam relação com a temática estudada e/ou que não atendiam aos critérios de inclusão anteriormente descritos, e repetidos.

Delimitando o perfil das produções científicas sobre os cuidados destinados a o uso dos canabinoides no tratamento da dor crônica, foram encontrados e selecionado nove artigos.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo os critérios de inclusão, nove artigos foram selecionados para a discussão, sendo estes publicados entre 2016 e 2021, o que mostra que este assunto tem sido bem abordado nas pesquisas da atualidade. Os artigos selecionados, segundo os critérios de inclusão, estão mencionados na Tabela 2.

Tabela 2 – Artigos selecionados para a discussão

Ano	Titulo	Autor
2016	Canabinoides no tratamento da dor crônica.	ASCENÇÃO, M.D., LUSTOSA, V.R., SILVA, L.J.
2016	Derivados canabinoides e o tratamento farmacológico da dor.	LESSA, Marco Adriano et al.
2019	Canabinoides: características farmacológicas e perspectivas para uso terapêutico	ARAÚJO, T.S. et al.
2019	Uso de canabinoides para o manejo da dor crônica.	CORRÊA, M.R. et al.
2019	Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais	FONSECA, B. M. et al.
2019	<i>Cannabis sativa</i>	SOUZA, A. A. F. et al.
2020	Uso da cannabis no tratamento da fibromialgia	ALVES, Paula Francine Sarti; MORAES, Francine Campolim
2021	A aplicação de canabinoides no tratamento de dores crônicas em idosos.	CORRÊA, M.R. et al.
2021	Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides – canabidiol e delta-9- tetrahydrocannabinol.	RIBEIRO, Gabriela R. et al.

Alves e Moraes (2020) realizaram um estudo sobre o potencial da *cannabis* no tratamento da fibromialgia através de uma revisão de literatura. Concluíram que a *cannabis* possui grande potencial como analgésico, exigindo estudos mais aprofundados para se consolidar como alternativa no arsenal terapêutico para tratamento da fibromialgia. Conforme os autores, não se busca a cura, mas sim a

redução da dor, com poucos efeitos colaterais, melhora da funcionalidade, da autonomia pessoal e qualidade de vida dos portadores de fibromialgia, indicando que a cannabis é uma opção viável para o tratamento da fibromialgia.

Araújo et al. (2019) realizaram uma pesquisa na base de dados PubMed, com ensaios clínicos publicados a partir de janeiro de 2015 que avaliaram o uso terapêutico da *cannabis* sativa. A pesquisa demonstrou que os estudos nos quais o $\Delta 9$ – THC apresentaram resultados positivos para tratamento da dor crônica, dor neuropática, DTNC, TEPT e anorexia nervosa. O CBD, por sua vez, demonstrou apresentar potencial terapêutico para crises convulsivas. O spray oromucosal THC:CBD mostrou ser eficaz na dor neuropática periférica, na EM e no THDA. Por fim, o THCV, um antagonista de receptores CB1, demonstrou atuar na supressão do apetite e na redução da glicemia em diabéticos tipo 2. Os estudos encontrados permitem concluir que o $\Delta 9$ – THC e o CBD apresentam diversas propriedades farmacológicas, sendo uma alternativa ao uso de outros fármacos.

Ascenção et al. (2016), através de revisão de literatura, sobre os tratamentos clínicos disponíveis da dor crônica. A dor crônica inclui grande variedade de condições clínicas bastante heterogêneas, e é o sintoma que mais comumente leva os pacientes a procurar atendimento médico. Entre as possibilidades atuais, estão uso de canabinoides, um grupo de derivados da *Cannabis sativa*, que já são utilizados para tratar outras afecções. O uso do $\Delta 9$ - tetrahydrocannabinol (THC) no tratamento da dor crônica foi revisado, enfatizando-se seu mecanismo de ação e as limitações relacionados pela literatura.

Corrêa et al. (2021) realizaram um estudo, através de revisão de literatura, sobre os efeitos dos canabinoides na dor crônica para a população idosa. O canabidiol (CBD) apresentou capacidade de neutralizar efeitos colaterais de psicoatividade atribuídos ao $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC). O Nabiximols foi utilizado para dor crônica com aprovação em 30 países para sintomas neurológicos. No entanto, há estudos que não encontraram evidências de melhora nos resultados da dor crônica com *Cannabis*. A *Cannabis* herbácea apresentou um perfil de segurança razoável.

Corrêa et al. (2019) relataram que o sistema canabinoide tem um papel fundamental no alívio das dores crônicas, e quando este sistema está em falha,

promove uma série de complicações ao organismo, o que é conhecido hoje por síndrome de deficiência do sistema endocanabinoide.

Fonseca et al. (2019) realizaram um trabalho de revisão de literatura que demonstrou o uso de *cannabis* medicinal para a dor crônica e outros usos medicinais no tratamento do glaucoma, controle da espasticidade na esclerose múltipla, epilepsia, entre outros, evidenciando os efeitos psicotrópicos.

Lessa et al. (2016) revisaram os principais avanços na farmacologia do sistema endocanabinoide e no potencial uso terapêutico de alguns compostos canabinoides no tratamento de diversas formas de dor. Em suas pesquisas, os autores identificaram que os canabinoides sintéticos e os extratos de *C. sativa* apresentaram efeito analgésico em diversos ensaios clínicos, sugerindo um potencial papel no tratamento da dor, em particular naquela de origem neuropática. Os canabinoides sintéticos e os extratos de *C. sativa* também apresentaram efeitos ansiolíticos quando usados como adjuvantes no tratamento da dor no câncer, na artrite reumatoide e na esclerose múltipla. Contudo, ficou demonstrado que os efeitos adversos significativos, como euforia, depressão e sedação limitam o uso clínico desses agentes canabinoides.

Ribeiro et al. (2021) discorreram sobre como os derivados da *C. sativa* estão sendo utilizados para tratar comorbidades que ainda não apresentam terapêutica eficiente sobre os danos e sintomas. Os compostos canabinoides – canabidiol e delta-9-tetrahidrocanabinol vêm sendo testados para uso terapêutico. Resultados reforçam que os canabinoides podem ser uma opção terapêutica para pacientes em quimioterapia auxiliando nas crises decorrentes do tratamento, além de auxiliar no tratamento de trauma raquimedular, AIDS, esclerose múltipla, neuropatia periférica, síndrome de Tourette, no pós-operatório, em fase pós-infarto cerebral ou outras condições clínicas que tenha uma forte associação com quadros de dores crônicas.

Souza et al. (2019) relataram que a *C. sativa* e a *Cannabis indica*, são alvos principais de estudos farmacológicos dentro do gênero *Cannabis*, as quais fazem parte da família das *Cannabaceae*. A mais utilizada é a *C. sativa*, sendo esta popularmente o foco de estudos avançados sobre a sua utilização para o tratamento de diversas patologias como, por exemplo, a dor neuropática. Segundo os autores, a *Cannabis* possui mais de sessenta fitocannabinoides farmacologicamente ativos 10 e o fitocanabinoide relacionado a atividade psicoativa da *Cannabis* é chamado de Δ^9 -

tetrahydrocannabinol (THC), porém também foi constatado através de análises que a mesma substância apresenta ações farmacológicas, com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, estimulante de apetite, broncodilatador e a ação na redução da pressão ocular.

Todos os artigos escolhidos tinham como objetivo avaliar a atividade da *C. sativa* e/ou TCH na dor crônica. Alguns artigos apresentaram a forma de administração do *C. sativa* e TCH poderá ser realizada de forma tópica, por via oral ou por via inalatória conforme a forma de canabinoides sintéticos, e extratos à base de *cannabis* no tratamento da dor. Os artigos apresentados nesta breve revisão demonstraram que o uso do CBD e THC são promissores e seguros para o tratamento da dor crônica, contudo, ainda há necessidade de evidências científicas adicionais para avaliar esta demanda.

7 CONCLUSÃO

Conforme realizada a revisão de literatura pode-se concluir que os canabinoides e o sistema endocanabinoide estão envolvidos em funções muito importantes no organismo humano, principalmente no SNC, TGI, Sistema Cardiovascular e endócrino, tendo sido obtidos resultados no tratamento da dor crônica.

A *cannabis* medicinal vem sendo utilizada em diversos países como coadjuvante no tratamento da dor crônica, mostrando ótimos resultados. Foram observados resultados promissores tanto na redução de dores crônicas, vômitos e ansiedade, quanto em sinergismo com opioides no tratamento da dor, principalmente em casos de dores crônicas, obtendo-se excelentes resultados e poucos eventos colaterais, sendo estes considerados de baixa gravidade, mostrando ser um tratamento mais vantajoso quando comparado a tratamentos convencionais.

Os estudos duradouros ainda possibilitarão documentar melhor novos aspectos do uso de canabinoides, uma vez que os principais efeitos adversos mais graves foram relatados em usuários crônicos. Esta revisão de literatura apresentou a vasta aplicabilidade da *cannabis* medicinal para o tratamento da dor crônica, e como profissionais da saúde, é importante que os farmacêuticos tenham conhecimento sobre seu uso e aplicabilidade, para que possam oferecer informações e tratamento de qualidade para aqueles procurem esta forma de tratamento, combatendo assim, o preconceito e a desinformação sobre o uso dos canabinoides.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. L. **Fitoquímica, farmacologia e terapêutica da Cannabis sativa.** Uma Revisão Sistemática. 2015. 32f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, 2015.

ALVES, Paula Francine Sarti; MORAES, Francine Campolim. Uso da cannabis no tratamento da fibromialgia. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da Fait.** n. 2. Maio, 2020.

ANVISA – **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias//asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/rss?p_p_cacheability=cacheLevelFull>. Acesso em: 16 abr. 2022.

ARAÚJO, T.S. et al. Canabinoides: características farmacológicas e perspectivas para uso terapêutico. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJS,** v.29, n.2, p.81-87, Dez 2019 – Fev 2020.

ASCENÇÃO, M.D., LUSTOSA, V.R., SILVA, L.J. Canabinoides no tratamento da dor crônica. **Rev Med Saude Brasilia,** v.5, n.3, p. 255-63, 2016.

BONFÁ, L, VINAGRE, R.C.; DE FIGUEIREDO, N.V. Uso de Canabinoides na Dor Crônica e em Cuidados Paliativos. **Rev Bras Anesthesiol,** v.58, n.3, p.267-79, 2008.

CARVALHO, Cristiane Ribeiro de; TAKAHASHI, Reinaldo Naoto. A maconha aumenta vulnerabilidade a opioides em animais de laboratório. **Revista da Biologia,** v. 13, n. 1, p. 11– 19, 2014.

CORRÊA, M.R. et al. A aplicação de canabinoides no tratamento de dores crônicas em idosos. Capítulo 1. In: SILVA NETO, B.R. **Práticas preventivas e práticas curativas na medicina** 4. Ponta Grossa - PR: Atena, 2021, p. 1-11.

CORRÊA, M.R. et al. Uso de canabinoides para o manejo da dor crônica. **Revista Científica UMC Edição Especial PIBIC,** outubro 2019.

CRUNFLI, Fernanda. **Participação da via endocanabinoide no mecanismo de ação da Dipirona.** Tese (mestrado). Universidade Federal de Alfenas. Minas Gerais. 2013.

DELLAROZA, M.S.G. PIMENTA, C.A.M. MATSUO, T. Prevalência e caracterização da dor crônica em idosos não institucionalizados. **Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro** - RJ, v. 23, ed. 5, p. 1151- 1160, 2007.

FONSECA, B. M. et al. Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. **Rev Port Farmacoter,** v.11, p. 21-31. 2019.

GOIS, Luiza C.M. **Atualizações no tratamento da dor crônica com cannabis medicinal.** Monografia (Medicina). Universidade Federal de Campina Grande. Cajazeiras. Paraíba, 2019.

GONÇALVES, Gabriel Augusto Matos; LÚCIA, Carmen; SCHLICHTING, Ruiz. efeitos benéficos e maléficos da Cannabis sativa. **Revista Brasileira de Psiquiatria,** v. 20, p. 92–97, 2014.

GRAÇA, Margarida Correia Salero. **Canabinoides**: estrutura química, efeitos farmacológicos e utilização terapêutica. 2020. Tese (mestrado). Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Instituto Universitário Egas Moniz, Portugal. 2020.

LESSA, Marco Adriano et al. Derivados canabinoides e o tratamento farmacológico da dor. **Rev Dor. São Paulo**, v.17, n.1, p.47-51. 2016.

LUCENA, João G.A. **Canabinoides**: do uso abusivo à aplicação terapêutica. Monografia (graduação). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara. Universidade Estadual Paulista, 2021.

OLIVEIRA, Andreza et al. Os reflexos do uso da maconha nos acadêmicos de medicina. **Saúde & Ciência em Ação – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde.**, v.4, n.01: Jan-Julho, 2018.

OLIVEIRA, Marina S. **O papel dos endocanabinoides no controle da dor**. Monografia. (Especialização). Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. 2017.

OLIVEIRA, N. AGÊNCIA DO SENADO. **Cannabis medicinal**: realidade à espera de regulamentação. 2021. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2021/07/cannabis-medicinal-realidade-a-espera-de-regulamentacao>. Acesso em: 25 jun. 2022.

RIBEIRO, Gabriela R. et al. Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides – canabidiol e delta-9- tetraidrocannabinol. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, e25310413844, 2021

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: Novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, p. 7–14, 2010.

SILVA, Ana Carla Souza. **Derivados de Cannabis Sativa no tratamento da dor crônica**. Monografia (Bacharelado em Fisioterapia). Universidade Santo Amaro. São Paulo, 2021b.

SILVA, Diego Andrade. **Cannabis medicinal no tratamento da dor crônica**. Monografia (Bacharelado em Farmácia). Centro Universitário AGES. Paripiranga. Bahia, 2021a.

SOUZA, A. A. F. et al. Cannabis sativa. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 2, n. 1, p. 20-20, 2019.

SOUZA, Y.P. **Sínteses e Aplicações Recentes do Δ^9 -Tetraidrocanabinol (THC) e seus derivados em química medicinal**. Monografia (bacharelado). Universidade Federal de São João del-Rei Coordenadoria do Curso de Química. São João del-Rei, Minas Gerais. 2017.

VICENTE, Vanessa C.L. **Canábis e canabinoides no tratamento da dor crônica não oncológica**. Dissertação. (mestrado). Universidade do Porto. Portugal. 2021.

VILLAS BÔAS, G. K., & REZENDE, M. A. Discussão sobre o acesso aos medicamentos derivados da Cannabis à luz da Inovação em Saúde no Brasil. **Rev Fitos.**, v. 14, n.2, p. 259-284. 2020.