



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA**

EDMAR JOSÉ FORTES JÚNIOR

**USO DE FÁRMACOS DERIVADOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM DOR CRÔNICA: UMA PERSPECTIVA BIBLIOGRÁFICA**

**PARNAIBA-PI
2019**

EDMAR JOSÉ FORTES JUNIOR

**USO DE FÁRMACOS DERIVADOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM DOR CRÔNICA: UMA PERSPECTIVA BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
FAHESP/IESVAP, na disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso III como
requisito parcial para obtenção do Grau
de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof^a Mario Abel Lima Barros

EDMAR JOSÉ FORTES JUNIOR

**USO DE FÁRMACOS DERIVADOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM DOR CRÔNICA: UMA PERSPECTIVA BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
FAHESP/IESVAP, na disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso III como
requisito parcial para obtenção do Grau
de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof^a Mario Abel Lima Barros

APROVADA EM / /

BANCA EXAMINADORA:

Mário Abel Lima Barros

Professor efetivo da Instituição de Ensino Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP

Antonione Santos Bezerra Pinto

Professor efetivo da Instituição de Ensino Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP

Adriana Lima Barros

Professor efetivo da Instituição de Ensino Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP

**Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária
Lygia Conceição Leitão Teixeira CRB-3/619**

Fortes Júnior, Edmar José

F738u

Uso de fármacos derivados canabinóides no
tratamento de pacientes com dor crônica: uma
perspectiva bibliográfica / Edmar José Fortes Júnior.-
Parnaíba.- 2019.

47 f. : il.

Monografia apresentada ao Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP,
Parnaíba-PI, para graduação em Medicina, 2019.

Orientador: Prof.º Especialista Mario Abel
Lima Barros.

1.Farmacologia. I. Título.

CDU 615

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

Dedico a DEUS, quem tem nos guiado
nessa caminhada.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIREME.....Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde

SCIELO.....Biblioteca virtual Scientific Eletronic Library Online

PUBMED...Banco de Dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos

AINS.....Anti-inflamatórios não Esteroides

DECS.....Descritores em Ciências da Saúde (DECS).

THC.....Tetrahydrocannabinol

CBD.....Canabidiol

WDR.....Wide Dynamic Range

SIDA.....Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

GPCRs.....Receptores Transmembrana, Acoplados A Proteínas G Inibitórias

Resumo

A *cannabis* é usada na medicina há pelo menos cinquenta séculos. E sua aplicação terapêutica vem sendo estudada, sendo o efeito analgésico um dos mais apreciados. Dessa forma, este estudo objetiva conhecer os efeitos do uso de medicamentos derivados canabinóides no controle da dor crônica, discutir os aspectos históricos do uso de cannabis no tratamento de enfermidades e descrever as reações orgânicas apresentadas com a sua utilização. O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de consulta na BIREME, SCIELO e PUBMED de publicações entre 2009 e 2019. Através dos termos em português e inglês, canabinóides, cannabis e dor crônica, Após a leitura dos resumos, foram selecionados 79 artigos para leitura na íntegra. A partir da pesquisa, constatou-se que a cannabis e seus derivados são capazes de bloquear a transmissão do impulso nervoso em vários níveis, por isso está associada ao controle da dor. A comunidade científica tem hoje um conhecimento relativamente alto de como os canabinóides agem molecularmente no organismo e quais podem ser algumas das suas aplicações terapêuticas mais imediatas. No entanto, ainda são necessárias mais pesquisas e ensaios clínicos mais abrangentes. Este artigo pretende atrair a atenção de pesquisadores para este assunto.

Palavras-chave: Canabinóides; Cannabis; Dor Crônica.

Abstract

A *cannabis* é usada na medicina há pelo menos cinquenta séculos. E sua aplicação terapêutica vem sendo estudada, sendo o efeito analgésico um dos mais apreciados. Dessa forma, este estudo objetiva conhecer os efeitos do uso de medicamentos derivados canabinóides no controle da dor crônica, discutir os aspectos históricos do uso de cannabis no tratamento de enfermidades e descrever as reações orgânicas apresentadas com a sua utilização. O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de consulta na BIREME, SCIELO e PUBMED de publicações entre 2009 e 2019. Através dos termos em português e inglês, canabinóides, cannabis e dor crônica, Após a leitura dos resumos, foram selecionados 79 artigos para leitura na íntegra. A partir da pesquisa, constatou-se que a cannabis e seus derivados são capazes de bloquear a transmissão do impulso nervoso em vários níveis, por isso está associada ao controle da dor. A comunidade científica tem hoje um conhecimento relativamente alto de como os canabinóides agem molecularmente no organismo e quais podem ser algumas das suas aplicações terapêuticas mais imediatas. No entanto, ainda são necessárias mais pesquisas e ensaios clínicos mais abrangentes. Este artigo pretende atrair a atenção de pesquisadores para este assunto.

Keywords: Cannabinoids. Cannabis. Chronic pain.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 OBJETIVOS.....	13
1.1.1 OBJETIVOS GERAIS.....	13
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
2. METODOLOGIA.....	14
3. ARTIGO.....	15
4. CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
APÊNDICE A.....	38
ANEXO A.....	39
ANEXO B.....	48

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* possui uma longa história na Medicina, sendo conhecida desde a Antiguidade em várias partes do mundo. Há relatos que na China, em 2737 a.C., o imperador Shen-Nung a prescrevia para tratamento de beribéri, malária, gota, reumatismo, constipação e fadiga (BLOOMQUIST,1968).

O conhecimento de seu uso parece ter surgido inicialmente na região do Himalaia e na Índia, tendo sido utilizada na Medicina Tradicional Indiana em indicações similares às que se observa em muitas descrições atualmente na prática médica, ações terapêuticas de analgesia e sedação, como relaxante muscular, anticonvulsivante, estimulante do apetite, antipirético e no tratamento de desintoxicação pelo álcool e opióides. Existindo também referências do seu uso pelos africanos aonde associava-se o uso da cannabis a iniciativa cultural e religiosa, em rituais de cura, fazendo o seu uso na terapêutica corporal e mental (BLOOMQUIST,1968).

Muitos anos depois, em 1799, foi introduzida na Europa quando Napoleão retornou do Egito com amostras de *Cannabis Sativa*, despertando o interesse da comunidade científica pelos seus efeitos sedativos e de alívio da dor. Em 1839, o professor e médico inglês William O'Shaughnessy, trabalhando na Índia, relatou o uso de altas doses de *Cannabis Sativa* no tratamento de desordens espásticas e convulsivas, como tétano, hidrofobia, cólera e delirium tremens no primeiro artigo científico sobre o assunto (ZUARDI, 2006).

De uma certa maneira, a história do Brasil está intimamente ligada a planta *Cannabis sativa* L., desde a chegada das primeiras caravelas portuguesas em 1500. Não só as velas, mas também os cordames daquelas frágeis embarcações, eram feitas de fibras de cânhamo, como também é chamada a planta. Aliás, a palavra maconha em português seria um anagrama da palavra cânhamo. (Ministério das Relações Exteriores, 1959)

Segundo documento oficial do governo brasileiro (Ministério das Relações Exteriores, 1959): “A planta teria sido introduzida em nosso país, a partir de 1959, pelos negros escravos, como alude Pedro Corrêa, e as sementes de cânhamo eram trazidas em bonecas de pano, amarradas nas pontas das tangas” (Pedro Rosado).

O conhecimento sobre a *cannabis* parece ter surgido inicialmente na região do Himalaia e na Índia. Foi utilizado na prática médica indiana como relaxante muscular, sedativo, anticonvulsivante, estimulante do apetite, antipirético, analgésico e para desintoxicação por álcool e opióides. Há relatos também do uso da *cannabis* na China, para tratamento de beribéri, malária, gota, reumatismo, constipação e fadiga. Sendo introduzidos depois na Europa e posteriormente nos Estados Unidos, países esses que na década de 1960 tiveram um repentino aumento de seu consumo recreativo, associado a mudanças da juventude em relações aos valores e práticas tradicionais.

Com o avançar das pesquisas, o estudo da cannabis passou a ganhar espaço na medicina e levaram a descobertas de receptores canabinóides endógenos e derivados canabinóides que apontavam para novos alvos terapêuticos. O que trouxe grande perspectiva para o tratamento da dor, que ainda é um desafio para a medicina atual. Pois por mais efetivo que os analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINS) e os opióides sejam no tratamento dos diferentes tipos de dor, sejam elas, condições agudas ou crônicas e de natureza oncológica ou não oncológica, o manejo inadequado da dor, leva ao uso irracional desse arsenal farmacológico disponível e a comorbidades associadas aos efeitos colaterais provocadas por essas medicações¹.

Além disso, entender a dor e realizar o correto manejo dela são importantes, visto que a população mundial vem envelhecendo a cada ano e com isso surgem inúmeras patologias que levam a alterações no organismo humano, que se apresentam de forma crônica e assim diminuem gradualmente a qualidade de vida da população. Neste sentido muitas doenças se revelam com a presença da dor, a qual consiste em um sinal importante para comunicar algo que está errado, anormal ou não funcional, devendo a terapêutica ter sempre um olhar ampliado no sentido de identificar e tratar também o fator causal.

Partindo do que é observado na literatura, e levando em consideração as avaliações já elucidadas levantamos como hipóteses a possibilidade do uso de fármacos derivados de canabinóides no controle da dor crônica, assim como, que o uso promova alterações sistêmicas associadas, atuantes no controle de outros mecanismos causadores da dor.

Dessa forma, esse estudo tem como objetivo conhecer os efeitos do uso de medicamentos derivados canabinóides no controle da dor crônica, possibilitando de

forma específica, discutir os aspectos históricos do uso de cannabis no tratamento de enfermidades, e descrever as reações orgânicas apresentadas com a sua utilização.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVOS GERAIS

- Conhecer os efeitos do uso de medicamentos derivados canabinóides no controle da dor crônica.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Discutir os aspectos históricos do uso de cannabis no tratamento de enfermidades.
- Descrever as reações orgânicas apresentadas com a sua utilização.

1 METODOLOGIA

Este estudo apresenta uma pesquisa bibliográfica, com abordagem exploratória descritiva, a partir da leitura de artigos científicos relacionados ao uso de derivados canabinóides no tratamento da dor crônica, suas possibilidades terapêuticas e os efeitos terapêuticos gerais do uso da *cannabis*. O levantamento bibliográfico dos artigos foi realizado a partir da consulta no Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), na biblioteca virtual Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e o banco de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED).

Para fins de estudo, foram consideradas as publicações relacionadas ao uso de fármacos derivados canabinóideis no tratamento da dor crônica, através de busca no formulário avançado os termos canabinóides, *cannabis* e dor crônica, bem como os seus termos em inglês *cannabinoids*, *cannabis* e *chronic pain*. As palavras-chaves utilizadas para o levantamento dos dados foram escolhidas de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DECS). E os textos encontrados foram selecionados pela leitura do título e resumo, sendo que estes deveriam atender a problemática da pesquisa, ou seja, os objetivos propostos no estudo.

Após a identificação dos resumos, considerou-se como critério de exclusão publicações que não fossem artigos científicos, como teses ou livros e publicações e não tivessem relação com o tema. Os critérios de inclusão corresponderam a artigos indexados no período de publicação compreendido entre os anos de 2009 a maio de 2019. Alguns artigos foram adicionados fora desses anos compreendidos, devido à importância para esta revisão.

Após a seleção dos artigos, os mesmos foram lidos exaustivamente e submetidos à análise temática, uma das modalidades da análise de conteúdo, sendo identificados e agrupados os dados que se repetiam ou possuíam semelhança nos diferentes fragmentos. Para organização dos dados foi elaborado uma tabela no Microsoft excel, com as informações sobre os artigos, contendo o título, os autores, o periódico onde o artigo foi publicado, o ano da publicação, o tipo de pesquisa, os objetivos do estudo e os resultados. Ver tabela 01.

USO DE FÁRMACOS DERIVADOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA: UMA PERSPECTIVA BIBLIOGRÁFICA

USE OF CANNABINOID DERIVATE DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PAIN: BIBLIOGRAPHIC PERSPECTIVE

EDMAR JOSÉ FORTES JÚNIOR¹, MÁRIO ABEL LIMA BARROS²

¹ Discente do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – FAHESP/IESVAP

² Docente do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – FAHESP/IESVAP

Uso de fármacos derivados canabinóides no tratamento de pacientes com dor crônica: uma perspectiva bibliográfica

Resumo

A *cannabis* é usada na medicina há pelo menos cinquenta séculos. E sua aplicação terapêutica vem sendo estudada, sendo o efeito analgésico um dos mais apreciados. Dessa forma, este estudo objetiva conhecer os efeitos do uso de medicamentos derivados canabinóides no controle da dor crônica, discutir os aspectos históricos do uso de cannabis no tratamento de enfermidades e descrever as reações orgânicas apresentadas com a sua utilização. O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de consulta na BIREME, SCIELO e PUBMED. Através dos termos em português e inglês, canabinóides, cannabis e dor crônica. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 79 artigos para leitura na íntegra. A partir da pesquisa, constatou-se que a cannabis e seus derivados são capazes de bloquear a transmissão do impulso nervoso em vários níveis, por isso está associada ao controle da dor. A comunidade científica tem hoje um conhecimento relativamente alto de como os canabinóides agem molecularmente no organismo e quais podem ser algumas das suas aplicações terapêuticas mais imediatas. No entanto, ainda são necessárias mais pesquisas e ensaios clínicos mais abrangentes. Este artigo pretende atrair a atenção de pesquisadores para este assunto.

Palavras-chave: Canabinóides. Cannabis. Dor crônica.

Abstract

Cannabis has been used in medicine for at least fifty centuries. And its therapeutic application has been studied, being the analgesic effect one of the most appreciated. This way, this study aims to know the effects of the use of cannabinoid derivative drugs in the control of chronic pain, to discuss the historical aspects of cannabis use in the treatment of diseases and to describe the organic reactions presented with its use. The bibliographical survey was carried out from consultations in BIREME, SCIELO and PUBMED. Through the terms in Portuguese and English, cannabinoids, cannabis and chronic pain. After reading the abstracts, 79 articles were selected for full reading. From the research, it was found that cannabis and its derivatives are capable of blocking nerve impulse transmission at various levels, and for this reason it is associated with pain control. The scientific community today has a relatively high knowledge of how cannabinoids act molecularly in the body and what may be some of its more immediate therapeutic applications. However, more research and more comprehensive clinical trials are still needed. This article aims to attract the attention of researchers to this subject.

Keywords: Cannabinoids. Cannabis. Chronic pain.

INTRODUÇÃO

O conhecimento sobre a *cannabis* parece ter surgido inicialmente na região do Himalaia e na Índia. Foi utilizado na prática médica indiana como relaxante muscular, sedativo, anticonvulsivante, estimulante do apetite, antipirético, analgésico e para desintoxicação por álcool e opióides. Há relatos também do uso da *cannabis* na China, para tratamento de beribéri, malária, gota, reumatismo, constipação e fadiga. Sendo introduzidos depois na Europa e posteriormente nos Estados Unidos, países esses que na década de 1960 tiveram um repentino aumento de seu consumo recreativo, associado a mudanças da juventude em relações aos valores e práticas tradicionais.

Com o avançar das pesquisas, o estudo da cannabis passou a ganhar espaço na medicina e levaram a descobertas de receptores canabinóides endógenos e derivados canabinóides que apontavam para novos alvos terapêuticos. O que trouxe grande perspectiva para o tratamento da dor, que ainda é um desafio para a medicina atual. Pois por mais efetivo que os analgésicos, AINS e os opióides sejam no tratamento dos diferentes tipos de dor, sejam elas, condições agudas ou crônicas e de natureza oncológica ou não oncológica, o manejo inadequado da dor, leva ao uso irracional desse arsenal farmacológico disponível e a comorbidades associadas aos efeitos colaterais provocadas por essas medicações¹.

Além disso, entender a dor e realizar o correto manejo dela é importante, visto que a população mundial vem envelhecendo a cada ano e com isso surgem inúmeras patologias que levam a alterações no organismo humano, que se apresentam de forma crônica e assim diminuem gradualmente a qualidade de vida da população. Neste sentido muitas doenças se revelam com a presença da dor, a qual consiste em um sinal importante para comunicar algo que está errado, anormal ou não funcional, devendo a terapêutica ter sempre um olhar ampliado no sentido de identificar e tratar também o fator causal.

Partindo do que é observado na literatura, e levando em consideração as avaliações já elucidadas levantamos como hipóteses a possibilidade do uso de fármacos derivados de canabinóides no controle da dor crônica, assim como, que o uso promova alterações sistêmicas associadas, atuantes no controle de outros mecanismos causadores da dor.

Dessa forma, esse estudo tem como objetivo conhecer os efeitos do uso de medicamentos derivados canabinóides no controle da dor crônica, possibilitando de forma específica, discutir os aspectos históricos do uso de cannabis no tratamento de enfermidades, e descrever as reações orgânicas apresentadas com a sua utilização.

METODOLOGIA

Este estudo apresenta uma pesquisa bibliográfica, com abordagem exploratória descritiva, a partir da leitura de artigos científicos relacionados ao uso de derivados canabinóides no tratamento da dor crônica, suas possibilidades terapêuticas e os efeitos terapêuticos gerais do uso da *cannabis*. O levantamento bibliográfico dos artigos foi realizado a partir da consulta no Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), na biblioteca virtual Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e o banco de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED).

Para fins de estudo, foram consideradas as publicações relacionadas ao uso de fármacos derivados canabinóides no tratamento da dor crônica, através de busca no formulário avançado os termos canabinóides, *cannabis* e dor crônica, bem como os seus termos em inglês *cannabinoids*, *cannabis* e *chronic pain*. As palavras-chaves utilizadas para o levantamento dos dados foram escolhidas de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DECS). E os textos encontrados foram selecionados pela leitura do título e resumo, sendo que estes deveriam atender a problemática da pesquisa, ou seja, os objetivos propostos no estudo.

Após a identificação dos resumos, considerou-se como critério de exclusão publicações que não fossem artigos científicos, como teses ou livros e publicações e não tivessem relação com o tema. Os critérios de inclusão corresponderam a artigos indexados no período de publicação compreendido entre os anos de 2009 a 2019. Alguns artigos foram adicionados fora desses anos compreendidos, devido à importância para esta revisão.

Após a seleção dos artigos, os mesmos foram lidos exaustivamente e submetidos à análise temática, uma das modalidades da análise de conteúdo, sendo identificados e agrupados os dados que se repetiam ou possuíam semelhança nos diferentes fragmentos. Para organização dos dados foi elaborado uma tabela no Microsoft excel, com as informações sobre os artigos, contendo o título, os autores, o periódico onde o artigo foi publicado, o ano da publicação, o tipo de pesquisa, os objetivos do estudo e os resultados. Ver tabela 01.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

A maconha (*Cannabis sativa* L.) é usada na medicina há pelo menos cinquenta séculos. Entretanto, o uso clínico dessa planta e de seus componentes ativos é bastante restrito atualmente. A cannabis é uma mistura complexa de ingredientes ativos e acompanhantes que favorecem a biodisponibilidade dos ingredientes ativos, modulam a sinergia e atenuam os efeitos tóxicos. Foi identificado 400 tipos de ingredientes ativos de diferentes famílias fitoquímicas, destes 60 pertencem ao grupo dos canabinóides¹⁸. A maconha é composta de diversos tipos de canabinoides, os mais conhecidos são o tetrahidrocanabinol (THC), que de modo geral é visto por ser responsável pelos efeitos psicoativos; e o canabidinol (CBD). Ver Tabela 02.

Com o crescimento da população principalmente de idosos no Brasil cuja evidência está comprovada na pirâmide populacional, pois se estima que em 2025, o Brasil será o sexto país do mundo com o maior contingente de pessoas idosas. Sabe-se que o envelhecimento leva ao aumento de doenças crônicas que se não tratadas ou monitoradas adequadamente, podem deixar sequelas permanentes, incapacitando o idoso e levando-o a perder sua autonomia e independência funcional².

O envelhecimento traz progressivamente alterações significativas no âmbito da saúde, paralelamente ao aumento dos anos de vida, sendo observado um aumento no percentual dessas doenças crônicas não transmissíveis. Os diversos aspectos que caracterizam o processo de envelhecimento do corpo refletem acerca da necessidade de propiciar à pessoa idosa atenções abrangentes à saúde, buscando-se com isso não somente o controle das doenças, mas principalmente o bem-estar físico, psíquico e social, ou seja, a melhora da qualidade de vida².

Atualmente os fármacos mais utilizados são os analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteróides intrarticulares, entretanto, possuem uma diversidade de efeitos tóxicos atingindo principalmente o estômago, o fígado e os rins, provocando também reações de hipersensibilidade, alterando a função medula óssea, devendo sua prescrição a idosos ser criteriosamente avaliada³. Analgésicos não opióides apresentam benefício definido em dores de intensidade crônica, no entanto, é o fármaco mais frequente envolvido com intoxicação medicamentosa grave em países europeus.

A *Cannabis* foi muitas vezes utilizada para tratar a dor, espasmos musculares, câibras e ataxia, no século IXX, e muitos estudos modernos têm relatado benefícios, contudo, a

terapia medicamentosa para a espasticidade muscular é moderadamente eficaz e limitada pelos efeitos adversos⁴.

Há tempos a cannabis tem sido associada a efeitos benéficos à redução da velocidade de progressão da doença, oferecendo alívio dos sintomas. Estudos pré-clínicos indicam que os canabinoides, incluindo o tetraidrocanabinol (THC) psicoativo, possuem efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e neuroprotetores. Diversos estudos clínicos com animais demonstraram que a administração de canabinoides pode retardar o desenvolvimento da doença e desacelerar sua progressão, prolongando a vida de neurônios^{5,6,7}.

Estudos pré-clínicos sugerem que a cannabis pode ajudar a limitar os danos de diferentes tipos de artrite. Em um estudo com animais, o canabidiol (CBD), um dos principais canabinoides encontrados na planta, bloqueou efetivamente a progressão da doença. Pesquisadores descobriram que o CBD protege as articulações contra danos graves e concluíram que o canabinoide oferece efeitos potentes contra a artrite⁸.

Outros estudos descobriram que os canabinoides sintéticos oferecem fortes propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, reduzindo os danos às articulações em camundongos com osteoartrite. Mais recentemente, foi descoberto que tratamentos com canabinoides são eficazes na redução do desgaste de cartilagem associado à osteoartrite⁹.

Nesse sentido, os fármacos derivados de canabinoides agindo como antagonista específico de CB1 (rimonabato) SR141716, administrado de forma crônica, suprime a hiperalgesia mecânica e térmica. O agonista misto dos receptores CB1/CB2 (WIN55212-2) inibe a atividade espontânea dos neurônios *wide dynamic range* (WDR), através de um mecanismo dependente de CB1, contribuindo para a hipersensibilidade e sensibilização neuronal na dor neuropática. O WIN55212-2 também normaliza os níveis de prostaglandina E e a atividade do óxido nítrico, dois mediadores da dor neuropática que estão aumentados após lesão isquêmica crônica. Não se verificou tolerância com administração repetida de um agonista específico dos receptores CB2, o que indica um potencial terapêutico na dor neuropática com a vantagem de não desenvolver tolerância¹⁰. Os canabinóides administrados por via endovenosa suprimem a atividade dos neurônios nociceptivos no corno dorsal da medula e no núcleo latero ventral posterior talâmico¹¹.

Observa-se um fenômeno de *upregulation* espinal dos receptores CB1 após lesão medular nervosa, o que pode enfatizar o efeito terapêuticos dos canabinóides na dor neuropática. Os efeitos anti-nociceptivos dos canabinóides administrados por via intraventricular estão diminuídos após ablação cirúrgica ou farmacológica da medula espinal. A destruição seletiva das projeções descendentes noradrenérgicas da medula

espinhal reduz a eficácia analgésica dos canabinóides sistêmicos, o que sugere também o envolvimento dos sistemas supra-espinhais descendentes noradrenérgicos na analgesia mediada pelos canabinóides. A densidade dos receptores CB1 é diminuta nos centros do tronco cerebral responsáveis pelo controle da frequência cardíaca e da respiração, o que explica a baixa toxicidade e a ausência de mortalidade após intoxicação por maconha¹⁰.

Um dos efeitos mais apreciados da cannabis em terapia seria o efeito analgésico¹². Além desse, sua aplicação terapêutica tem sido descrita também para transtornos espásticos, síndrome caquético-anoréxica em pacientes com AIDS ou câncer terminal e náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. Este último ocorre devido à interação dos canabinóides com receptores 5-HT₃, os quais atuam como antagonistas¹³.

Segundo Clark, 2005, a Cannabis e seus derivados são capazes de bloquear ou inibir a transmissão do impulso nervoso em vários níveis, por isso está associada ao controle da dor crônica decorrente de processos cancerígenos e dor neuropática. Essa atividade farmacológica parece ser exercida através da ativação de receptores CB1 no nível do cérebro, medula espinhal e neurônios sensoriais periféricos. É descrito que os receptores canabinóides são acoplados a proteínas G inibitórias, que inibem a ativação da adenilato ciclase e a entrada de cálcio no interior da célula e favorecem a liberação de potássio. Como consequência, a excitabilidade da membrana e a atividade neuronal diminuem, tendo como resultado final a redução da liberação de neurotransmissores.

A dor crônica pode resultar em uma dependência excessiva de opióides, que pode levar a riscos significativos quando utilizados em longo prazo. Dessa forma, tratamentos alternativos para dor são cada vez mais estudados. Entre essas pesquisas, têm-se estudos sobre os canabinóides, mostrando seu potencial terapêutico em relação à dor. Recentemente uma metanálise foi publicada, a fim de fornecer esclarecimentos meta-analíticos sobre o impacto da maconha na dor subjetiva, através de 25 registros que avaliaram a dor induzida por drogas sob condições canabinóides e correspondentes no placebo. Os resultados revelaram que a administração de canabinóides produziu um efeito de médio a grande entre os estudos incluídos, $\text{cohen } d = -0,58$, intervalo de confiança de 95% (IC) $[-0,74, -0,43]$, enquanto a administração de placebo produziu um efeito pequeno a médio $\text{Cohen's } d = -0,39$, IC 95% $[-0,52, -0,26]$. Esses resultados sugerem que as farmacoterapias à base de canabinóides podem servir como opções substitutivas ou adjuvantes efetivas em relação à dor¹⁴.

Assim, tendo em vista a quantidade de pacientes que fazem uso de fármacos para controle da dor, os quais promovem lesão gastroduodenal por dois mecanismos

independentes, ou seja, diretamente por efeito tóxico direto, em nível epitelial ou sobre os mecanismos de defesa da mucosa gastroduodenal, enfraquecendo os mecanismos de defesa através da inibição da cicloxigenase, enzima chave na síntese das prostaglandinas, tornando a região mais suscetível a ulceração, principalmente em pacientes portadores de patologias crônicas, suscitando a curiosidade em desenvolver novos fármacos relevantes e acessíveis para sociedade, assim como sobre quais efeitos sistêmicos a cannabis poderia provocar e a imaginar a possibilidade do uso dessa terapêutica no controle da dor como via alternativa de tratamento a essa patologia.

Em outro estudo, também realizado em maio de 2019, através de uma pesquisa online entre usuários de cannabis medicinal com dor crônica, com 1321 participantes sendo 59% mulheres. Em que relataram a rota de administração e preferências de seleção de produto. Foi examinado se essas preferências são afetadas por diferenças de sexo, intenções por trás do uso (somente médico (MED) versus médico + recreacional (MEDREC) e experiência com cannabis (iniciante: <1 ano vs. experiente: ≥1 ano). Foi observado que 76,5% dos participantes usaram cannabis todo dia. 93,4% usaram 2 ou mais vias de administração, com 72,5% usando 3 ou mais. Além disso, que o sexo feminino, do MED eram menos propensos a fumar ou vaporizar, mas tinham maior probabilidade de classificar comestíveis, tinturas e tópicos como uma via de administração de primeira escolha. Sendo os utilizadores masculinos, MEDREC e experientes selecionaram produtos com base em fatores que refletiram um maior conforto com a cannabis (por exemplo, olfato, propriedades visuais, variedade de cannabis). Diante do observado, foi visto que usuários de maconha medicinal com dor crônica mostram diferenças distintas nas preferências e administração de canabinóides associadas ao sexo do usuário, intenções por trás do uso e experiência com maconha. Todavia, pesquisas adicionais são necessárias para definir melhor os padrões de uso da cannabis entre pacientes com dor crônica¹⁵.

O ser humano apresenta uma série de receptores de membrana multifuncionais que respondem aos endocanabinóides, os quais são lipídeos bioativos que ao interagir com proteínas de membrana, causam efeitos biológicos semelhantes aos canabinóides, mas fisiologicamente controlados. Essas proteínas são os receptores CB1 e CB2, que fazem parte da família de 7 receptores transmembrana, acoplados a proteínas G inibitórias (GPCRs). O receptor CB1 é o mais abundante e mais amplamente distribuído no corpo humano. Encontra-se concentrada no cérebro, medula espinal e regiões sensoriais periféricas, onde modula funções como a aprendizagem, memória, as emoções, o movimento, os ciclos circadianos e regulação central, além de endócrinas, metabólicas e do balanço de energia funções¹⁶. Este

receptor interage com outros receptores, como dopamina e opióides¹³. O receptor CB2 é um polipeptídeo de menor abundância e distribuição, localizado nos tecidos periféricos. É responsável pela modulação dos processos inflamatório e imunológico, motivo pelo qual é estudado pela sua potencial intervenção nos processos tumorais. A THC se liga com uma afinidade semelhante para os receptores CB1 e CB2¹².

Observou-se que a cannabis aumenta o efeito analgésico de opióides, sem alterar seus níveis plasmáticos, o que reduziria as doses destes e reduziria os efeitos adversos. O estudo realizou a administração da cannabis em sua forma vaporizada em conjunto com a morfina ou sustentada de oxicodona de libertação durante cinco dias. Foi visto que o efeito produzido por eles advém de um mecanismo que bloqueia tanto no cérebro e medula espinhal a liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor. Ainda sobre os opióides, sabe-se que na dor oncológica seu uso é habitual, o que pode levar ao aparecimento de tolerância.

No caso de dor oncológica, o uso de opióides é habitual, porém, seu uso contínuo supõe o aparecimento de tolerância. Como os opiáceos e canabinóides produzir um efeito analgésico através de um mecanismo semelhante que bloqueia tanto no cérebro e medula espinhal de liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor, que é proposto que os canabinóides aumentar a potência analgésica de diferentes opiáceos. Assim, não é a possibilidade de combinar buscando aumento do efeito analgésico e um menor risco de efeitos secundários, tanto opióide e canabinóide, também suportado tem-se observado que a tolerância se desenvolve rapidamente para os canabinóides efeitos adversos à terapêutica¹⁷.

Dessa forma, a cannabis e seus derivados demonstraram ser altamente eficazes na dor neuropática, porque atuariam principalmente inibindo ou liberando uma série de moduladores de neurônios e / ou tecidos não neuronais. Isso se deve ao seu efeito analgésico ser mais rápido e mais intenso nos tecidos feridos ou inflamados onde tais moduladores, e proalgésicas substâncias pró-inflamatórias, ser encontrados em quantidades muito maiores, fazendo com que a transmissão de estímulos dolorosos é diretamente libertação dependente. Essas substâncias que mantêm e melhoram a transmissão dolorosa são responsáveis pela cronificação e amplificação da dor¹⁸.

A maioria dos estudos evidenciou que a via de administração mais eficaz é a inalação. Apesar do alto coeficiente de partição dos canabinóis, a via oral é errática e ineficaz devido às barreiras naturais e à degradação gastrointestinal sofrida pelos princípios ativos antes de sua absorção. Os canabinóides têm metabolismo hepático, pulmonar e intestinal rápido, dependendo da via de administração. São de eliminação renal e principalmente fecal. A vida média dos metabólitos varia entre 3 a 20 dias, dependendo do metabólito procurado. No

plasma é possível detectar os metabólitos 11-O-THC e THC-COOH, que aparecem em menor concentração que o THC nas primeiras horas, mas eles podem atingir níveis mais altos e circulares no plasma mais de 20 h após duas doses orais repetidas de THC¹⁹.

Os efeitos adversos do uso de canabinóides no tratamento da dor são classificados como centrais e periféricos e dependem da suscetibilidade do paciente. Central como tontura, fadiga e / ou fraqueza, sonolência e distúrbios da memória e periféricos como boca seca, náusea, hipotensão transitória e mialgia ou fraqueza muscular. Em nenhum caso são descritos efeitos graves e são sempre reversíveis após a interrupção do tratamento. As contraindicações são descritas principalmente em pacientes que cursam com importantes doenças psicóticas, cardíacas e com condições delicadas, como gravidez, lactação e idosos com polifarmácia¹⁸.

Assim, tendo em vista a quantidade de pacientes que fazem uso de fármacos para controle da dor, os quais promovem lesão gastroduodenal por dois mecanismos independentes, ou seja, diretamente por efeito tóxico direto, em nível epitelial ou sobre os mecanismos de defesa da mucosa gastroduodenal, enfraquecendo os mecanismos de defesa através da inibição da cicloxigenase, enzima chave na síntese das prostaglandinas, tornando a região mais suscetível a ulceração, principalmente em pacientes portadores de patologias crônicas, suscitando a curiosidade em desenvolver novos fármacos relevantes e acessíveis para sociedade, assim como sobre quais efeitos sistêmicos a cannabis poderia provocar e a imaginar a possibilidade do uso dessa terapêutica no controle da dor como via alternativa de tratamento a essa patologia.

Atualmente o THC (Marinol permitido em alguns países[®]) e / ou nabilona canabinóide sintético (Cesamet[®]) é prescrito para estimular o apetite e inibir a náuseas e vômitos em doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) ou com cancro tratado cronicamente com agentes de quimioterapia. Atualmente, a perda de peso associada à quimioterapia pode ser evitada, sem dúvida, um dos efeitos mais negativos da quimioterapia e que leva muitos pacientes a abandoná-la⁷.

Pode-se destacar o tratamento de cancro e dor neuropática, que estão em estudo- na fase III dos ensaios clínicos. Pretendem usar o Sativex, um medicamento que contém THC e canabidiol, apenas registrado no Canadá e no Reino Unido para o tratamento da dor neuropática associada com a esclerose múltipla. Existem também outras possibilidades terapêuticas de canabinóides que ainda estão em fase I e / ou II de ensaios clínicos ou em fases pré-clínicas. Sabe-se que os canabinóides inibem o crescimento de certas células cancerosas, o que poderia torná-las agentes antitumorais ou o tratamento do glaucoma^{20,21,22}.

Além disso, sabe-se que os canabinóides são substâncias bastante seguras. Nenhum caso de morte por intoxicação aguda em humanos foi relatado e a dependência de canabinóides observada em alguns modelos animais não parece ser facilmente extrapolada para humanos que usam maconha ou seus derivados. Sem contar que estudos mostram que os canabinóides não têm efeitos tóxicos generalizados. E em alguns casos, foi descrito que os canabinóides podem proteger os neurônios de danos causados por agentes oxidantes, isquemia e certas neurotoxinas. No entanto, o uso de canabinóides na medicina é dificultada principalmente por seus efeitos psicoativos, entre os quais incluem afetivo (humor), somáticos (sonolência, incoordenação motora), sensoriais (alterações na percepção temporal e espacial, desorientação) e cognitiva (lapsos de memória, confusão)²³.

O uso dos canabinóides ativos puros, com composição, estabilidade e dose precisamente conhecidas, foi proporcionado pelos avanços nas pesquisas química e farmacológica. Nos últimos anos, foram sintetizados vários compostos canabinóides, se contrapondo a erva *in natura*, que apresenta potência e composição variadas. A primeira medicação obtida diretamente da planta *Cannabis sativa* foi sintetizada a partir dos princípios ativos D⁹-THC e canabidiol, um canabinóide sem efeito psicotrópico. Submetida a testes clínicos e aprovada para prescrição médica, sua apresentação em *spray* oral (Sativex[®]) permite dose individualizada, sendo titulada pelo próprio paciente de acordo com sua resposta. Pacientes com dor oncológica, neuropática e esclerose múltipla fazem em média em 8 a 12 aplicações de *spray* por dia, consumindo cerca de 2,7 mg de D⁹-THC (22 a 32 mg por dia) e 2,5 mg de canabidiol (20 a 30 mg por dia). É comercializado no Canadá, onde seu uso foi aprovado²⁴.

Atualmente também há no mercado o THC sintético denominado dronabinol (Marinol[®]) que administrado na dose oral de 7,5 mg resulta em significativa redução da pressão intra-ocular no glaucoma (Plange 2007). Estudos clínicos realizados em 204 pacientes com SIDA e 469 pacientes com câncer terminal e síndrome de anorexia-caquexia indicaram dronabinol para aumentar o apetite e manter peso²⁵.

A nabilona (Cesamet[®]), outro canabinóide sintético, em cápsulas de 1 mg é liberada para uso no Canadá⁵. Com indicação para alívio da dor neuropática crônica, refratária a tratamentos analgésicos convencionais, ainda apresenta efeito antiemético em pacientes oncológicos, podendo ser administrada duas a três vezes ao dia^{26, 27}.

CONCLUSÃO

As evidências apoiam que a cannabis medicinal parece ser segura e eficaz como os agentes neuropáticos atuais. A literatura mostrou que o THC puro e seus análogos mostraram significativos benefícios terapêuticos para alívio de náuseas e vômitos e para o estímulo do apetite em pacientes inapetentes. E outros estudos demonstraram também a utilidade da cannabis na prática clínica pelos efeitos analgésicos e de antiespasticidade.

No entanto, devido a limitação de pequenas amostras e curta duração dos estudos realizados, mais estudos são necessários, para determinar os efeitos em longo prazo do uso da cannabis medicinal. Através de uma pesquisa continuada, a fim de adequar a dosagem e as vias de administração, para assim, refinar o potencial terapêutico da cannabis medicinal para dor.

Sobre os avanços terapêuticos, seria desejável projetar analógos sintéticos dos canabinóides que não tivessem ações psicotrópicas, com vias de administração local e controlada fora do cérebro e que tenham regimes de tratamento estabelecido para aperfeiçoar os benefícios terapêuticos e minimizar efeitos colaterais. Como estes dependem dos receptores CB1 do cérebro, a opção mais lógica é evitar a ativação desses receptores. Além disso, projetar compostos que se ligam seletivamente ao receptor CB2 (agonistas seletivos do CB2), que manipulam o sistema endocanabinoide minimizando o aparecimento de efeitos adversos. Todavia, são objetivos com perspectivas futuras.

Observamos que as limitações da maioria dos estudos que avaliaram o efeito analgésico de cannabis são diferentes doses e formas de dosagem utilizada, a falta de testes comparativos para as diferentes formulações e vias de administração, o pequeno tamanho da amostra, e a polarização seleção de pacientes.

Dessa forma, a importância desse trabalho se dá na necessidade de se procurar novas opções para o alívio da dor. Visto que, diversas drogas são usadas atualmente, mas além do alto custo, elas têm efeitos colaterais prejudiciais aos pacientes ou são transitoriamente eficazes. E os produtos naturais são fortes candidatos ao desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da dor crônica, como a dor oncológica.

	PUBMED	BIREME	SCIELO
Palavras-chave e conectivos	cannabinoids and cannabis and chronic pain	cannabinoids and cannabis and chronic pain	cannabinoids or cannabis and chronic pain
Artigos encontrados	230	209	3
Artigos Selecionados	58	17	2
Total de Selecionados	79		

Tabela 01. Tabela com descrição metodológica da pesquisa

Autor	Título	Tipo de Estudo	Ano
Marcia L. Avello Edgar Pastene N. R. Fernandez Pola Pia M. Cordova	Potencial uso terapêutico de cannabis	Revisão	2017
LM Torres JM Trinidad E. Calderón	Potencial terapêutico dos canabinóides	Revisão	2013
Laura Bonfá Ronaldo Contreiras de Oliveira Vinagre Núbia Verçosa de Figueiredo	Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos	Revisão	2008
Gemayel Lee Brittany Grovey Tim Furnish Mark Wallace	Cannabis medicinal para dor neuropática	Revisão	2018
Daniele Nascimento Gouveia ^a Adriana Gibara Guimarães ^b Wagner Barbosa da Rocha Santos ^m Lucindo José Quintans-Júnior	Produtos naturais como perspectiva para o manejo da dor no câncer: uma revisão sistemática	Revisão	2019
Julio McKinnell Yanes Zach Reid Meredith Busler Jessica Michel Jesse Pangelinan	Efeitos da administração de canabinóides para a dor: uma meta-análise e meta-regressão	Revisão	2019

Melissa Sutherland

Matthew Younger

Jarred W

Gonzales Raul

Robinson Jennifer L.

Tabela 02. Amostra de alguns artigos selecionados nas bases de dados utilizadas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaughan CW, Christie MJ. *Cannabis e Cannabinoids: Farmacologia, Toxicologia e Potencial Terapêutico*. Grotenhermen F, Russo E, Editores. Nova Iorque: The Haworth Integrative Healing Press. 1984: 89.
2. Maciel GM Atividade física e funcionalidade do idoso. Motriz:Revista de Educação Física. 2010; 6: 1024-1032
3. Buckwalter, J. A.; MARTINA, J. Doença articular degenerativa. Clinical Symposia. 1999; 47 (2): 3-38,1999.
4. Grispoon, L. e Bakalar, J. B. Marijuana. The forbidden. Medicine. New Haven: Yale University Press.1993.
5. Bilsland, L.G., Dick, J.R., Pryce, G., Petrosino, S., Di Marzo, V., Baker, D. and Greensmith, L. Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in SOD1 mice. The FASEB Journal. 2006; 20(7): 1003-1005
6. Carter, G.T., Abood, M.E., Aggarwal, S.K., and Weiss, M.D. Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. American Journal of Hospice & Palliative Medicine.2010 27(5), 347-356.
7. Hall W, Christie M, Currow D. Canabinóides e câncer: causação, remediação e palição. The Lancet Oncology. 2005; 6: 35-42.
8. Abrams DI, Couey P, Sombra SB, Kelly ME, Benowitz NL. Interação canabinoide-opioide na dor crônica. Clin Pharmacol Ther 2011; 90 (6): 844-51.
9. Makfait, A.M., Gallily, R., Sumariwalla, P.F., Malik, A.S., Andreaskos, E., Mechoulam, R., and Feldmann, M. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010; 97(17): 9561–9566.
10. Rahn EJ, Hohmann AG. *Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside*. Neurotherapics 2009; 6(4):713-37.
11. Guidon JJ. Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. CNS Neural Disord Drug Targets 2009; 8 (6): 403-21.
12. Brown AJ. Novos receptores canabinóides. Br J Pharmacol 2007; 152: 567-75

13. Ferre, Baler R, Bouvier M, Caron MG, Devi LA, Durroux T, e outros. Construindo um novo quadro conceitual para os heterômetros do receptor. *Nat Chem Biol* 2009; 5: 131-4.
14. Yanes J A. et al. Efeitos da administração de canabinóides para a dor: Uma meta-análise e meta-regressão. *Psicofarmacologia Experimental e Clínica*, 2019.
15. Boehnke KF , Scott Jr , Litinas E , Sisley S , Clauw DJ , Goesling J , Williams DA . A cannabis usa as preferências e a tomada de decisões entre uma coorte transversal de pacientes de cannabis com dor crônica.
16. Bisogno T. Canabinóides endógenos: estrutura e metabolismo. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 1-9.
17. Bowles DW, O'Bryant CL, Camidge DR, Jimeno A. A interseção entre cannabis e câncer nos Estados Unidos. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83: 1-10.
18. Ellis RJ, Toperoff W, Vanida F, Van den BG, Gonzales J, Gouaux B, et al. Cannabis medicinal fumado para dor neuropática no HIV: um ensaio clínico randomizado e cruzado. *Neuropsicofarmacologia* 2009; 34: 672-80.
19. Leung L. Cannabis e anditsderivatives: revisão do uso médico. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 452-62.
20. Carter, G.T., Abood, M.E., Aggarwal, S.K., and Weiss, M.D. (2010). Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*, 27(5), 347-356.
21. Guzmán M. Canabinóides: potenciais agentes anticancerígenos. *Natureza Comentários Câncer*. 2003; 3: 745-55.
22. Jarvinen T, Pate DW, Laine K. Canabinóides no tratamento do glaucoma. *Pharmacol Ther.* 2002; 95: 203-20.
23. Hine B, Friedman E, Torrelío M, et al. Ratos dependentes de morfina: bloqueio da abstinência precipitada pelo tetrahydrocannabinol. *Ciência* 1975, 187: 443-5
24. Barnes MP – Sativex[®]: Clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Exp Opin Pharm*, 2006; 7: 607-615.
25. Duran M, Laporte JR, Capellà D – Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del *Cannabis* y el sistema cannabinoide. *Med Clin*. 2004.; 122:390-398.
26. Berlach DM, Shir Y, Ware MA – Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. *Pain Med*. 2006; 7: 25-29.

27. Bonfá L; Vinagre RCO; Figueiredo NV. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. Rev Bras Anesthesiol, 2008; 58 (3).

5. CONCLUSÃO

As evidências apoiam que a cannabis medicinal parece ser segura e eficaz como os agentes neuropáticos atuais. A literatura mostrou que o THC puro e seus análogos mostraram significativos benefícios terapêuticos para alívio de náuseas e vômitos e para o estímulo do apetite em pacientes inapetentes. E outros estudos demonstraram também a utilidade da cannabis na prática clínica pelos efeitos analgésicos e de antiespasticidade. Além do efeito anticonvulsivante do canabidio, quel é suficientemente promissor para justificar a realização de novos testes de ensaio clínico.

No entanto, devido a limitação de pequenas amostras e curta duração dos estudos realizados, mais estudos são necessários, para determinar os efeitos em longo prazo do uso da cannabis medicinal. Através de uma pesquisa continuada, a fim de adequar a dosagem e as vias de administração, para assim, refinar o potencial terapêutico da cannabis medicinal para dor.

Sobre os avanços terapêuticos, seria desejável projetar analógos sintéticos dos canabinóides que não tivessem ações psicotrópicas, com vias de administração local e controlada fora do cérebro e que tenham regimes de tratamento estabelecido para aperfeiçoar os benefícios terapêuticos e minimizar efeitos colaterais. Como estes dependem dos receptores CB1 do cérebro, a opção mais lógica é evitar a ativação desses receptores. Além disso, projetar compostos que se ligam seletivamente ao receptor CB2 (agonistas seletivos do CB2), que manipulam o sistema endocanabinoide minimizando o aparecimento de efeitos adversos. Todavia, são objetivos com perspectivas futuras.

Observamos que as limitações da maioria dos estudos que avaliaram o efeito analgésico de cannabis são diferentes doses e formas de dosagem utilizada, a falta de testes comparativos para as diferentes formulações e vias de administração, o pequeno tamanho da amostra, e o polarização seleção de pacientes.

Dessa forma, a importância desse trabalho se dá na necessidade de se procurar novas opções para o alívio da dor. Visto que, diversas drogas são usadas atualmente, mas além do alto custo, elas têm efeitos colaterais prejudiciais aos pacientes ou são transitoriamente eficazes. E os produtos naturais são fortes candidatos ao desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da dor crônica, como a dor oncológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMS DI, Couey P, Sombra SB, Kelly ME, Benowitz NL. Interação canabinoide-opioide na dor crônica. **Clin Pharmacol Ther** 2011; 90 (6): 844-51.

BARNES MP – Sativex®: Clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. **Exp Opin Pharm**, 2006; 7: 607-615. zz

BERLACH DM, Shir Y, Ware MA – Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. **Pain Med**. 2006; 7: 25-29.

BILSLAND, L.G., Dick, J.R., Pryce, G., Petrosino, S., Di Marzo, V., Baker, D. and Greensmith, L. Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in SOD1 mice. **The FASEB Journal**. 2006; 20(7): 1003-1005

BISOGNO T. Canabinóides endógenos: estrutura e metabolismo. **J Neuroendocrinol** 2008; 20: 1-9.

BOEHNKE KF , Scott Jr , Litinas E , Sisley S , Clauw DJ , Goesling J , Williams DA . A cannabis usa as preferências e a tomada de decisões entre uma coorte transversal de pacientes de cannabis com dor crônica.

BONFÁ, Laura; Vinagre, Ronaldo Contreiras de Oliveira; FIGUEIREDO, Núbia Verçosa de. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 58, n. 3, 2008.

BOWLES DW, O'bryant CI, Camidge Dr, Jimeno A. A interseção entre cannabis e câncer nos Estados Unidos. **Crit Rev Oncol Hematol** 2012; 83: 1-10.

BROWN AJ. Novos receptores canabinóides. **Br J Pharmacol** 2007; 152: 567-75

BUCKWALTER, J. A.; MARTINA, J. Doença articular degenerativa. **Clinical Symposia**. 1999; 47 (2): 3-38,1999.

CARTER, G.T., Abood, M.E., Aggarwal, S.K., And Weiss, M.D. (2010). Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. **American Journal of Hospice & Palliative Medicine**, 27(5), 347-356.

CARTER, G.T., Abood, M.E., Aggarwal, S.K., And Weiss, M.D. Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. **American Journal of Hospice & Palliative Medicine**.2010 27(5), 347-356.

DURAN M, Laporte Jr, Capellà D – Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del *Cannabis* y el sistema cannabinoide. **Med Clin**. 2004.; 122:390-398.

ELLIS RJ, Toperoff W, Vanida F, Van Den Bg, Gonzales J, Gouaux B, et al. Cannabis medicinal defumado para dor neuropática no HIV: um ensaio clínico randomizado e cruzado. **Neuropsicofarmacologia** 2009; 34: 672-80.

FERRE, Baler R, Bouvier M, Caron Mg, Devi La, Durroux T, e outros. Construindo um novo quadro conceitual para os heterômetros do receptor. **Nat Chem Biol** 2009; 5: 131-4.

GRISPOON, I. e bakalar, j. b. Marijuana. The forbidden. Medicine. **New Haven: Yale University Press**.1993.

GUIDON JJ. Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. **CNS Neural Disord Drug Targets** 2009; 8 (6): 403-21.

GUZMÁN M. Canabinóides: potenciais agentes anticancerígenos. **Natureza Comentários Câncer**. 2003; 3: 745-55.

HALL W, Christie M, Currow D. Canabinóides e câncer: causação, remediação e palição. **The Lancet Oncology**. 2005; 6: 35-42.

HINE B, Friedman E, Torrelío M, et al. Ratos dependentes de morfina: bloqueio da abstinência precipitada pelo tetrahydrocannabinol. **Ciência** 1975, 187: 443-5

JARVINEN T, Pate Dw, Laine K. Canabinóides no tratamento do glaucoma. **Pharmacol Ther**. 2002; 95: 203-20.

LEUNG L. Cannabis e anditsderivatives: revisão do uso médico. **J Am Board Fam Med** 2011; 24: 452-62.

MACIEL GM Atividade física e funcionalidade do idoso. **Motriz:Revista de Educação Física**. 2010; 6: 1024-1032

MAKFAIT, A.M., Gallily, R., Sumariwalla, P.F., Malik, A.S., Andreakos, E., Mechoulam, R., And Feldmann, M. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 2010; 97(17): 9561–9566.

Ministério das Relações Exteriores, 1959.

RAHN EJ, Hohmann AG. *Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside*. **Neurotherapics** 2009; 6(4):713-37.

VAUGHAN CW, Christie MJ. *Cannabis e Cannabinoids: Farmacologia, Toxicologia e Potencial Terapêutico*. Grotenhermen F, Russo E, Editores. Nova Iorque: **The Haworth Integrative Healing Press**. 1984: 89.

YANES J A. et al. Efeitos da administração de canabinóides para a dor: Uma meta-análise e meta-regressão. **Psicofarmacologia Experimental e Clínica**, 2019.

APÊNDICE A

	PUBMED	BIREME	SCIELO
Palavras-chave e conectivos	cannabinoids and cannabis and chronic pain	cannabinoids and cannabis and chronic pain	cannabinoids or cannabis and chronic pain
Artigos encontrados	230	209	3
Artigos Selecionados	58	17	2
Total de Selecionados	79		

Tabela 01. Tabela com descrição metodológica da pesquisa

ANEXO A

Diretrizes para Autores

Instruções aos autores para preparação e submissão de artigos

Revista Saúde em Debate

Instruções aos autores

ATUALIZADAS EM MARÇO DE 2019

ESCOPO E POLÍTICA EDITORIAL

A revista 'Saúde em Debate', criada em 1976, é uma publicação do Centro Brasileiro de Estudos de Saúde (Cebes) que tem como objetivo divulgar estudos, pesquisas e reflexões que contribuam para o debate no campo da saúde coletiva, em especial os que tratem de temas relacionados com a política, o planejamento, a gestão, o trabalho e a avaliação em saúde. Valorizamos os estudos feitos a partir de diferentes abordagens teórico-metodológicas e com a contribuição de distintos ramos das ciências.

A periodicidade da revista é trimestral, e, a critério dos editores, são publicados números especiais que seguem o mesmo processo de submissão e avaliação dos números regulares.

A 'Saúde em Debate' aceita trabalhos originais e inéditos que aportem contribuições relevantes para o conhecimento científico acumulado na área.

Os trabalhos submetidos à revista são de total e exclusiva responsabilidade dos autores e não podem ser apresentados simultaneamente a outro periódico, na íntegra ou parcialmente.

Em caso de aprovação e publicação do trabalho no periódico, os direitos autorais a ele referentes se tornarão propriedade da revista, que adota a Licença Creative Commons CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>) e a política de acesso aberto, portanto, os textos estão disponíveis para que qualquer pessoa

leia, baixe, copie, imprima, compartilhe, reutilize e distribua, com a devida citação da fonte e autoria. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

A 'Saúde em Debate' não cobra taxas dos autores para a submissão ou para a publicação de trabalhos, mas, caso o artigo seja aprovado para editoração, fica sob a responsabilidade dos autores a revisão de línguas (obrigatória) e a tradução do artigo para a língua inglesa (opcional), com base em uma lista de revisores e tradutores indicados pela revista.

A revista conta com um Conselho Editorial que contribui para a definição de sua política editorial. Seus membros integram o Comitê Editorial e/ou o banco de pareceristas em suas áreas específicas.

Antes de serem enviados para avaliação pelos pares, os artigos submetidos à revista 'Saúde em Debate' passam por *softwares* detectores de plágio, Plagiarisma e Copyspider. Assim, é possível que os autores sejam questionados sobre informações identificadas pela ferramenta para que garantam a originalidade dos manuscritos, referenciando todas as fontes de pesquisa utilizadas. O plágio é um comportamento editorial inaceitável, dessa forma, caso seja comprovada sua existência, os autores envolvidos não poderão submeter novos artigos para a revista.

NOTA: A produção editorial do Cebes é resultado de apoios institucionais e individuais. A sua colaboração para que a revista 'Saúde em Debate' continue sendo um espaço democrático de divulgação de conhecimentos críticos no campo da saúde se dará por meio da associação dos autores ao Cebes. Para se associar, entre no site <http://www.cebes.org.br>.

ORIENTAÇÕES PARA A PREPARAÇÃO E SUBMISSÃO DOS TRABALHOS

Os trabalhos devem ser submetidos pelo site: revista.saudeemdebate.org.br. Após seu cadastramento, o autor responsável pela submissão criará seu *login* e senha, para o acompanhamento do trâmite.

Modalidades de textos aceitos para publicação

1. **Artigo original:** resultado de investigação empírica que possa ser generalizado ou replicado. O texto deve conter no máximo 6.000 palavras.

2. **Ensaio:** análise crítica sobre tema específico de relevância e interesse para a conjuntura das políticas de saúde brasileira e/ou internacional. O texto deve conter no máximo 7.000 palavras.
3. **Revisão sistemática ou integrativa:** revisões críticas da literatura sobre tema atual da saúde. A revisão sistemática sintetiza rigorosamente pesquisas relacionadas com uma questão. A integrativa fornece informações mais amplas sobre o assunto. O texto deve conter no máximo 8.000 palavras.
4. **Artigo de opinião:** exclusivo para autores convidados pelo Comitê Editorial, com tamanho máximo de 7.000 palavras. Neste formato, não são exigidos resumo e *abstract*.
5. **Relato de experiência:** descrição de experiências acadêmicas, assistenciais ou de extensão, com até 5.000 palavras que aportem contribuições significativas para a área.
6. **Resenha:** resenhas de livros de interesse para a área da saúde coletiva, a critério do Comitê Editorial. Os textos deverão apresentar uma visão geral do conteúdo da obra, de seus pressupostos teóricos e do público a que se dirige, com tamanho de até 1.200 palavras. A capa em alta resolução deve ser enviada pelo sistema da revista.
7. **Documento e depoimento:** trabalhos referentes a temas de interesse histórico ou conjuntural, a critério do Comitê Editorial.

Importante: em todos os casos, o número máximo de palavras inclui o corpo do artigo e as referências. Não inclui título, resumo, palavras-chave, tabelas, quadros, figuras e gráficos.

Preparação e submissão do texto

O texto pode ser escrito em português, espanhol ou inglês. Deve ser digitado no programa Microsoft® Word ou compatível, gravado em formato doc ou docx, para ser anexado no campo correspondente do formulário de submissão. Não deve conter qualquer informação que possibilite identificar os autores ou instituições a que se vinculem.

Digitar em folha padrão A4 (210X297mm), margem de 2,5 cm em cada um dos quatro lados, fonte Times New Roman tamanho 12, espaçamento entre linhas de 1,5.

O texto deve conter:

Título: que expresse clara e sucintamente o conteúdo do texto, contendo, no máximo, 15 palavras. O título deve ser escrito em negrito, apenas com iniciais maiúsculas para nomes próprios. O texto em português e espanhol deve ter título na língua original e em inglês. O texto em inglês deve ter título em inglês e português.

Resumo: em português e inglês ou em espanhol e inglês com, no máximo 200 palavras, no qual fiquem claros os objetivos, o método empregado e as principais conclusões do trabalho. Deve ser não estruturado, sem empregar tópicos (introdução, métodos, resultados etc.), citações ou siglas, à exceção de abreviaturas reconhecidas internacionalmente.

Palavras-chave: ao final do resumo, incluir de três a cinco palavras-chave, separadas por ponto (apenas a primeira inicial maiúscula), utilizando os termos apresentados no vocabulário estruturado (DeCS), disponíveis em: www.decs.bvs.br.

Registro de ensaios clínicos: a ‘Saúde em Debate’ apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo, assim, sua importância para o registro e divulgação internacional de informações sobre ensaios clínicos. Nesse sentido, as pesquisas clínicas devem conter o número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis em: <http://www.icmje.org>. Nestes casos, o número de identificação deverá constar ao final do resumo.

Ética em pesquisas envolvendo seres humanos: a publicação de artigos com resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinki](#), de 1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008, da Associação Médica Mundial; além de atender às legislações específicas do país no qual a pesquisa foi realizada, quando houver. Os Artigos com pesquisas que envolveram seres humanos deverão deixar claro, na seção de material e métodos, o cumprimento dos princípios éticos e encaminhar declaração de responsabilidade no ato de submissão.

Respeita-se o estilo e a criatividade dos autores para a composição do texto, no entanto, este deve contemplar elementos convencionais, como:

Introdução: com definição clara do problema investigado, justificativa e objetivos;

Material e métodos: descritos de forma objetiva e clara, permitindo a reprodutibilidade da pesquisa. Caso ela envolva seres humanos, deve ficar registrado o número do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP);

Resultados e discussão: podem ser apresentados juntos ou em itens separados;

Conclusões ou considerações finais: que depende do tipo de pesquisa realizada;

Referências: devem constar somente autores citados no texto e seguir os Requisitos Uniformes de Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas, do ICMJE, utilizados para a preparação de referências (conhecidos como 'Estilo de Vancouver'). Para maiores esclarecimentos, recomendamos consultar o [Manual de Normalização de Referências](#) elaborado pela editoria do Cebes.

OBSERVAÇÕES

A revista não utiliza sublinhados e negritos como grifo. Utilizar aspas simples para chamar a atenção de expressões ou títulos de obras. Exemplos: 'porta de entrada'; 'Saúde em Debate'. Palavras em outros idiomas devem ser escritas em itálico, com exceção de nomes próprios.

Evitar o uso de iniciais maiúsculas no texto, com exceção das absolutamente necessárias.

Depoimentos de sujeitos deverão ser apresentados em itálico e entre aspas duplas no corpo do texto (se menores que três linhas). Se forem maiores que três linhas, devem ser escritos em itálico, sem aspas, destacados do texto, com recuo de 4 cm, espaço simples e fonte 11.

Não utilizar notas de rodapé no texto. As marcações de notas de rodapé, quando absolutamente indispensáveis, deverão ser sobrescritas e sequenciais.

Evitar repetições de dados ou informações nas diferentes partes que compõem o texto.

Figuras, gráficos, quadros e tabelas devem estar em alta resolução, em preto e branco ou escala de cinza e submetidos em arquivos separados do texto, um a um, seguindo a ordem que aparecem no estudo (devem ser numerados e conter título e

fonte). No texto, apenas identificar o local onde devem ser inseridos. O número de figuras, gráficos, quadros ou tabelas deverá ser, no máximo, de cinco por texto. O arquivo deve ser editável (não retirado de outros arquivos) e, quando se tratar de imagens (fotografias, desenhos etc.), deve estar em alta resolução com no mínimo 300 DPI.

Em caso de uso de fotos, os sujeitos não podem ser identificados, a menos que autorizem, por escrito, para fins de divulgação científica.

Informações sobre os autores

A revista aceita, no máximo, sete autores por artigo. As informações devem ser incluídas apenas no formulário de submissão, contendo: nome completo, nome abreviado para citações bibliográficas, instituições de vínculo com até três hierarquias, código ORCID ID (Open Researcher and Contributor ID) e *e-mail*.

PROCESSO DE AVALIAÇÃO

Todo original recebido pela revista 'Saúde em Debate' é submetido à análise prévia. Os trabalhos não conformes às normas de publicação da revista são devolvidos aos autores para adequação e nova submissão.

Uma vez cumpridas integralmente as normas da revista, os originais são apreciados pelo Comitê Editorial, composto pelo editor-chefe e por editores associados, que avalia a originalidade, abrangência, atualidade e atendimento à política editorial da revista. Os trabalhos recomendados pelo Comitê serão avaliados por, no mínimo, dois pareceristas, indicados de acordo com o tema do trabalho e sua *expertise*, que poderão aprovar, recusar e/ou fazer recomendações de alterações aos autores.

A avaliação é feita pelo método duplo-cego, isto é, os nomes dos autores e dos pareceristas são omitidos durante todo o processo de avaliação. Caso haja divergência de pareceres, o trabalho será encaminhado a um terceiro parecerista. Da mesma forma, o Comitê Editorial pode, a seu critério, emitir um terceiro parecer. Cabe aos pareceristas recomendar a aceitação, recusa ou reformulação dos trabalhos. No caso de solicitação de reformulação, os autores devem devolver o trabalho revisado dentro do prazo estipulado. Não havendo manifestação dos autores no prazo definido, o trabalho será excluído do sistema.

O Comitê Editorial possui plena autoridade para decidir sobre a aceitação final do trabalho, bem como sobre as alterações efetuadas.

Não serão admitidos acréscimos ou modificações depois da aprovação final do trabalho. Eventuais sugestões de modificações de estrutura ou de conteúdo por parte da editoria da revista serão previamente acordadas com os autores por meio de comunicação por *e-mail*.

A versão diagramada (prova de prelo) será enviada, por *e-mail*, ao autor responsável pela correspondência para revisão final, que deverá devolver no prazo estipulado.

Informações complementares (devem ser encaminhadas em arquivo separado)

a) Conflito de interesses. Os trabalhos encaminhados para publicação devem conter informação sobre a existência de algum tipo de conflito de interesses. Os conflitos de interesses financeiros, por exemplo, não estão relacionados apenas com o financiamento direto da pesquisa, mas também com o próprio vínculo empregatício. Caso não haja conflito, apenas a informação *“Declaro que não houve conflito de interesses na concepção deste trabalho”* será suficiente.

b) Colaboradores. Devem ser especificadas as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo. Segundo o critério de autoria do ICMJE, os autores devem contemplar as seguintes condições: 1) contribuir substancialmente para a concepção e o planejamento ou para a análise e a interpretação dos dados; 2) contribuir significativamente na elaboração do rascunho ou revisão crítica do conteúdo; e 3) participar da aprovação da versão final do manuscrito.

c) Agradecimentos. (Opcional).

OS DOCUMENTOS RELACIONADOS A SEGUIR DEVEM SER DIGITALIZADOS E ENVIADOS PELO SISTEMA DA REVISTA NO MOMENTO DO CADASTRO DO ARTIGO.

1. Declaração de responsabilidade e cessão de direitos autorais

Todos os autores e coautores devem preencher e assinar as declarações conforme modelo disponível.

2. Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

No caso de pesquisas que envolvam seres humanos, realizadas no Brasil, nos termos da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, enviar documento de aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o trabalho foi realizado. No caso de instituições que não disponham de um CEP, deverá ser apresentado o documento do CEP pelo qual ela foi aprovada. Pesquisas realizadas em outros países, anexar declaração indicando o cumprimento integral dos princípios éticos e das legislações específicas.

DOCUMENTAÇÃO OBRIGATÓRIA A SER ENVIADA APÓS A APROVAÇÃO DO ARTIGO

1. Declaração de revisão ortográfica e gramatical

Os artigos aprovados deverão passar por revisão ortográfica e gramatical feita por profissional qualificado, com base em uma lista de revisores indicados pela revista. O artigo revisado deve vir acompanhado de declaração do revisor.

2. Declaração de tradução

Os artigos aprovados poderão ser traduzidos para o inglês a critério dos autores. Neste caso, a tradução será feita por profissional qualificado, com base em uma lista de tradutores indicados pela revista. O artigo traduzido deve vir acompanhado de declaração do tradutor.

Endereço para correspondência

Avenida Brasil, 4.036, sala 802

CEP 21040-361 – Manguinhos, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Tel.: (21) 3882-9140/9140

Fax: (21) 2260-3782

E-mail: revista@saudeemdebate.org.br

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

ANEXO B**COMPROVANTE DE SUBMISSÃO**

Edmar José Fortes Júnior,

Agradecemos a submissão do trabalho "Uso de fármacos derivados canabinóides no tratamento de pacientes com dor crônica: uma perspectiva bibliográfica" para a revista Saúde em Debate.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da
submissão: <http://www.saudeemdebate.org.br/sed/authorDashboard/submission/2781>

Login: edmarfortes

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Mariana Chastinet

revista@saudeemdebate.org.br