

Uso medicinal da Cannabis em dores crônicas

Medicinal use of Cannabis in chronic pain

Rachel Discacciati de Baena

Farmacêutica, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos Barbacena - Minas Gerais

Joao Vitor Paes Rettore

Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, Barbacena - Minas Gerais

DOI: 10.47573/aya.5379.2.67.5

RESUMO

As propriedades euforizantes da *Cannabis sativa* vêm sendo utilizadas há 11.700 anos, na Ásia Central. Já no Brasil, a sua introdução se deu pelos escravos, em 1549. Ela pertence ao gênero *Cannabaceae* e apresenta três espécies: *C. sativa*, *C. ruderalis* e *C. Indica*. De aproximadamente 100 canabinóides isolados da planta, o presente trabalho se aprofundará nas propriedades medicinais do canabidiol e tetrahydrocannabinol. Pelo fato da *Cannabis* possuir uma gama muito grande de canabinóides, a sua utilização medicinal está sendo explorada por muitos cientistas. Nesse cenário, essa pesquisa tem o objetivo de mostrar a eficiência do uso da *Cannabis sativa* para o tratamento da dor crônica. Esse tratamento alternativo para diversos tipos de dores crônicas, proporciona desde a redução da dor, até a melhora da qualidade de vida dos usuários. Dentro da sua farmacodinâmica, um dos seus receptores (CB2), é responsável pela ação antiinflamatória e controle da dor aguda. Eles são um grande alvo nas pesquisas de eficácia da planta, para o tratamento da dor. Além disso, um mecanismo de ação importante dos canabinóides, é inibir a liberação de glutamato no hipocampo, reduzindo a resposta do receptor NMDA28. Isso pode proporcionar o tratamento de enxaqueca, fibromialgia, entre outras dores crônicas. É importante ressaltar, que a combinação de agentes canabinóides e opióides podem se complementar, potencializando o efeito analgésico. Através disso, se conclui que a *Cannabis sativa* está cada vez mais presente no cotidiano dos portadores de dores crônicas.

Palavras-chave: Cannabis. dor crônica. Canabinóides.

ABSTRACT

The euphoriant properties of *Cannabis sativa* have been used for 11,700 years in Central Asia. In Brazil, it was introduced by slaves in 1549. It belongs to the genus *Cannabaceae* and has three species: *C. sativa*, *C. ruderalis* and *C. Indica*. Of the approximately 100 cannabinoids isolated from the plant, the present work will delve into the medicinal properties of cannabidiol and tetrahydrocannabinol. Because cannabis has such a wide range of cannabinoids, its medicinal use is being explored by many scientists. In this scenario, this research aims to show the efficiency of using *Cannabis sativa* for the treatment of chronic pain. This alternative treatment for various types of chronic pain, provides from pain reduction, to improving the quality of life of users. Within its pharmacodynamics, one of its receptors (CB2), is responsible for the anti-inflammatory action and acute pain control. They are a major target in research on the efficacy of the plant for the treatment of pain. In addition, an important mechanism of action of cannabinoids, is to inhibit glutamate release in the hippocampus by reducing the NMDA receptor response²⁸. This may provide treatment for migraine, fibromyalgia, and other chronic pain. Importantly, the combination of cannabinoid and opioid agents may complement each other, potentiating the analgesic effect. Through this, we conclude that *cannabis sativa* is increasingly present in the daily lives of people with chronic pain.

Keywords: Cannabi. chronic pain. Cannabinoids.

INTRODUÇÃO

De acordo com estudos da era paleobotânica, a maconha também conhecida como cânhamo, já estava presente na Ásia Central há 11.700 anos. As propriedades euforizantes da

planta aquecida, já eram experimentadas pelos nossos ancestrais nessa época. Há 12.000 anos, as sementes de Cannabis acompanharam a migração dos nômades e as trocas comerciais. Essas migrações que aconteceram de maneira simultânea, são um exemplo de simbiose benéfica, com a contribuição dos humanos e da planta para o planeta. A maconha tem grande utilidade para fins medicinais, podendo ser empregue como insumo ativo para a fabricação de medicamentos. Eles possuem o intuito de amenizar algumas patologias (dor crônica, ansiedade, glaucoma, entre outros). A planta também pode servir para a confecção de cordas, tecidos, papel e velas de navios.

Nesse contexto, pode-se concluir que a colonização do Brasil está intimamente ligada com o surgimento da maconha na região. Acredita-se que a planta foi introduzida no país em 1.549, pelos escravos negros. As sementes eram transportadas em bonecas de pano. Em seguida, o uso recreativo da Cannabis sativa se disseminou entre os escravos e índios. Seu consumo era mais comum entre as classes mais pobres, e menos entre as dominantes. Apesar disso, a planta chamou a atenção da rainha Carlota Joaquina, que chegou a tomar chá de maconha. No final do século XIX chegaram as notícias no Brasil, dos efeitos hedonísticos da mesma. Por volta da década de 30, ela começou a ser repreendida no Brasil. Isso aconteceu pelo fato de que o país em questão, é muito conservador, defende costumes mais tradicionais, impedindo a inserção de hábitos inovadores pela população.

A Cannabis pertence ao gênero Cannabaceae, possuindo três espécies: *C. sativa*, *C. ruderalis* e *C. Indica*. Ela pode chegar a até dois metros de altura. Engloba flores, frutos, fibras e sementes. A folha de cor amarela esverdeado contém entre cinco e nove subdivisões, que são chamadas de folíolos denteados. Podem ser pegajosas, brilhosas, possuir pelos e nervuras. A maioria das flores não tem perfume, e ficam localizadas na parte superior da planta. É uma planta dióica, possuindo plantas masculinas e femininas separadamente. As femininas são maiores e possuem uma gama maior de canabinóides, enquanto as masculinas vivem apenas até a liberação do pólen e a polinização da planta feminina. As plantas de maconha além de serem menores, possuem uma quantidade de compostos farmacologicamente ativos maiores do que as de cânhamo.

Fitoquimicamente, aproximadamente 100 canabinóides foram isolados da Cannabis sativa. Desses canabinóides, o canabidiol e o tetrahydrocannabinol, são os mais úteis na fabricação de medicamentos. O sistema endocanabinóide é responsável pela ação desses compostos no organismo humano. Ele pode ser dividido em: receptores de canabinóides (CB1 e CB2), endocanabinóides e as enzimas responsáveis por sintetizar e degradar os endocanabinóides. Os canabinóides endógenos ou endocanabinóides, são sintetizados a partir de precursores de membrana, apenas sob estímulo. O canabidiol foi isolado da maconha pela primeira vez em 1940, e sua estrutura foi elucidada em 1963. Já a estrutura do tetrahydrocannabinol (principal fitocanabinóide psicoativo), foi elucidada em 1964. As pesquisas relacionadas aos canabinóides resultaram em uma grande quantidade de princípios ativos e efeitos terapêuticos. O início do uso da Cannabis sativa como fonte medicinal, foi em meados de 2.700 a.C, onde a planta era recomendada para o tratamento de malária, dores reumáticas e ciclos menstruais dolorosos. Recentemente, foram surgindo estudos científicos, que comprovaram o uso da maconha para o tratamento de epilepsia, esclerose, câncer, depressão, dores crônicas, parkinson e alzheimer.

Em várias partes do mundo, a Cannabis é criminalizada e proibida, levando a um debate

sobre a sua situação legal. Existem pessoas que defendem o seu consumo, alegando se tratar de uma droga segura e mal interpretada. A população que é contra seu uso alega que se ela for liberada a diferentes grupos sociais e faixas etárias, traria um grande risco social. Esse debate político quanto ao uso da planta como droga psicotrópica, fez ganhar força os posicionamentos “anti-Cannabis”. Isso diminuiu o apoio dos médicos e da sociedade, a respeito do uso da planta em pesquisas e abordagens terapêuticas. Em 1.965, a identificação da estrutura química de componentes dessa planta, e a possibilidade de se obter seus constituintes puros, levaram a um aumento significativo no interesse científico por ela.

Diante do que foi relatado anteriormente, é possível concluir que a Cannabis sativa tem uma gama muito grande de canabinóides, facilitando seu uso para fins medicinais. Desde muitos anos, ela vem sendo usada para a fabricação tanto de medicamentos, quanto de materiais para a população em geral. Sua grande utilidade para a sociedade é indiscutível, e tem extrema necessidade de ser valorizada. Torna-se muito importante salientar que o uso recreativo da maconha é diferente do seu uso para fins medicinais. Seu emprego para a fabricação de medicamentos, é aplicado para amenizar moléstias, enquanto seu uso recreativo, existe para fins hedonísticos. Nesse sentido, esse trabalho pode ser considerado uma revisão sistemática, a fim de obter um conjunto de informações científicas, sobre o uso da Cannabis sativa para tratamento da dor crônica.

METODOLOGIA DE PESQUISA

Foram utilizados como parâmetros para a pesquisa de artigos científicos, os termos de busca: Cannabis medicinal dor; Cannabis sativa história; Cannabis composição; Cannabis uso terapêutico; e sistema endocanabinóide.

A busca bibliográfica foi efetuada nas bases de dados PubMed; Scielo; Google Acadêmico e Lilacs.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos disponibilizados na íntegra; que tenham sido publicados a partir do ano de 2000 e que tiveram como objetivo a análise do uso da Cannabis sativa apenas em dor crônica. Também foram utilizados como parâmetros de inclusão estudos de coortes, artigos escritos em português, inglês ou espanhol, e que analisam o uso da Cannabis para fins terapêuticos em pessoas do mundo todo.

Foram incluídos também artigos de revisão de literatura, revisão sistemática e que se relacionavam a medicina complementar. Após seleção dos artigos, foram incluídos também nos critérios de inclusão, os artigos que foram selecionados após a pré-triagem pela leitura dos resumos. Os critérios de exclusão utilizados para a escolha de artigos foram estudos voltados para o uso da Cannabis para fins recreativos, pesquisas efetuadas em animais ou in vitro, e artigos que não descreveram a metodologia de uso da Cannabis sativa. Após os critérios de inclusão foram selecionados 47 artigos, e após os de exclusão, 30 artigos.

REVISÃO E RESULTADOS

Uso medicinal da Cannabis em dores crônicas

A dor foi nomeada pela Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tais lesões". Dor é uma experiência subjetiva e individual, envolve aspectos sensitivos e culturais que podem ser alterados pelas características socioculturais e psicológicas do indivíduo e do meio em que ele vive.

Através disso, pode-se concluir que a dor crônica é um problema de saúde que gera prejuízos tanto sociais como pessoais. De acordo com YENG *et al.* (2001), ela pode ser classificada como uma dor contínua ou recorrente durante o período de três meses. Por ela ter uma etiologia incerta, não desaparecer com o emprego dos procedimentos terapêuticos convencionais e ser causa de incapacidades e inabilidades duradouras, novos recursos para amenizá-la são necessários.

No Brasil foi feita uma estimativa de que 28% a 41% da sua população sofrem por algum tipo de dor crônica. Em um estudo realizado no ano de 2012, com 1.597 pacientes, usando questionário DN4 (questionário específico para rastreamento de dor neuropática) foi estimado que 42% (679 pacientes) dessa população sofriam de dor crônica. Dentro desse valor, 10% (157 pacientes) eram portadores de dor neuropática (dor neuropática é resultante de uma lesão no sistema nervoso central ou periférico); 58% (761 pacientes) não apresentaram nenhum tipo de dor crônica, tendo um percentual de portadores dessa dor crônica maior que a França (6,9%) e o Reino Unido (8%), referente a estudos relacionados ao mesmo questionário. Através dos respectivos resultados do questionário DN4, foi possível perceber que a quantidade de pessoas que sofrem de dor crônica no Brasil é relativamente alta, resultando em uma necessidade de novos métodos complementares para a cura ou diminuição da mesma. Infelizmente, estudos epidemiológicos sobre a dor crônica são escassos no Brasil, mas esse presente estudo pode proporcionar uma breve estimativa sobre a situação dos portadores de dores crônicas no país em questão.

Dentro do conceito de dor crônica, inclui-se também a dor neuropática crônica. Schestatsky (2008) a classifica como uma dor causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, resultante da ativação anormal da via nociceptiva. De acordo com um estudo realizado por Andreae *et al.* (2015), foi possível concluir que a Cannabis inalada oferece bons efeitos em curto prazo para o alívio da dor neuropática crônica. É evidenciada uma contenção da dor em 30%, através do uso da mesma, inalada versus placebo. Esse resultado teve como base, a observação de 178 pacientes, utilizando 5 estudos clínicos randomizados. Pode-se concluir, a partir desses resultados, que a cada seis pacientes, um obteve o alívio da dor neuropática crônica em aproximadamente 30%. Pelo fato da dor em questão levar a incapacidade do portador, e possuir diferentes níveis de dor, é muito importante saber que a Cannabis pode reduzi-la de maneira significativa. Esse estudo proporciona novos horizontes para os portadores desse tipo de dor, sendo que muitas vezes, a dor implica em uma diminuição na qualidade de vida de seu portador.

O uso da Cannabis medicinal para dor crônica refratária está sendo explorado em grande escala no mundo inteiro. No entanto, o mecanismo do cérebro responsável pelo efeito analgésico ainda não foi completamente elucidado. Um estudo randomizado, duplo cego, controlado por

placebo, foi importante para mostrar a eficácia dessa planta para a redução da dor em questão. Essa pesquisa foi realizada com 15 pacientes do sexo masculino, com dor neuropática radicular crônica. Os pacientes participaram de duas reuniões ao qual foram devidamente explorados e estudados. Nas duas reuniões os pacientes receberam óleo tetrahydrocannabinol sublingual. Nove pacientes receberam tetrahydrocannabinol na primeira reunião e placebo na segunda, enquanto seis pacientes, receberam o tratamento reverso. Em cada sessão os pacientes foram submetidos à um questionário composto por classificações de dores. No final do estudo foi possível concluir que, comparado com o placebo, o tetrahydrocannabinol reduziu significativamente a percepção subjetiva da dor, mas a ansiedade e medidas cardiovasculares não mudaram.

Outra pesquisa, realizada em 2018, evidenciou que o uso da Cannabis como fonte medicinal está aumentando gradativamente no mundo inteiro. De 58 adultos que recebiam cuidados em uma clínica em Yale, Connecticut, descobriu-se que 42% usavam a mesma nos últimos 2 anos, com uso mais comum em homens (66%) do que em mulheres (33%). A maioria dos pacientes (92%) disseram que usaram a planta para dor, e 79% dos pacientes relataram que o uso de Cannabis, permitiu que eles usassem uma quantidade menor de medicamentos para dor prescritos. Os indivíduos obtiveram sua Cannabis de fontes não identificadas e foram pesquisados de maneira retrospectiva. Esse estudo foi de extrema importância para mostrar o quanto essa planta, usada de maneira medicinal, pode diminuir o uso de opióides, sendo eles, responsáveis por efeitos colaterais graves, como dependência química.

Nas mesmas condições da pesquisa anterior, outro estudo foi realizado de maneira a mostrar como a Cannabis pode e deve ser utilizada para amenizar a dor crônica. Ele foi feito de maneira retrospectiva, em 2005, na Filadélfia, Pensilvânia, no qual testes aleatórios de urina foram realizados durante 15 anos. Foram efetuados 270 testes de triagem em 72 pacientes: 40 homens e 32 mulheres. Canabinóides foram encontrados em 144 testes de urina de 37 participantes, abrangendo 26 homens e 11 mulheres. Os pacientes eram afro-africanos e adultos. Eles concordaram em fazer testes aleatórios de urina, conforme solicitado. Todos os pacientes que testaram positivo para canabinóides, admitiram fumar maconha regularmente e indicaram que a razão para fazer isso, foi para aliviar a dor, relaxamento e diminuição de ansiedade ou depressão. Os pacientes que testaram positivo usaram também benzodiazepínicos, cocaína e fenciclidina, com uma frequência maior do que os pacientes com teste negativo. Não houve diferença, no entanto, no uso de opióides entre os participantes que utilizaram ou não a Cannabis. Ocorreu um aumento das internações por crises vaso oclusivas na coorte de Cannabis. Foi possível concluir que o uso de maconha e de outras drogas ilegais levaram à piora dos portadores de crises vaso-oclusivas, aumentando as internações hospitalares. Pacientes que testaram positivo para canabinóides, indicaram ser pacientes com doença falciforme grave associado à transmissão constante de estímulos dolorosos, ligados à sensibilização central, ativação gliana e religação do cérebro. Através disso, pode-se concluir que esses pacientes, buscam constantemente medicamentos inovadores para o alívio da dor. Isso pode explicar por que esses pacientes usavam mais benzodiazepínicos, cocaína e fenciclidina, do que pacientes que não usavam Cannabis para amenizar a dor. Apesar do estudo mostrar que os usuários da planta, obtiveram como consequência um aumento de internações por crises vaso-oclusivas, pode-se perceber que ela foi utilizada para amenizar a dor em portadores de doença falciforme grave.

Dentro do termo dor crônica, conforme relatado, se encaixa também a Fibromialgia. De acordo com Walitt *et al.* (2016), fibromialgia é uma condição crônica bem definida, de etiologia

desconhecida caracterizada por dor crônica generalizada e que muitas vezes é relacionada com problemas de sono e fadiga, afetando em torno de 2% da população mundial. De maneira a mostrar como os sintomas da fibromialgia podem ser amenizados com a Cannabis, foi realizado um estudo em Israel, com dados adquiridos em dois hospitais: Hospital Laniano e Hospital Nazareth. Esses dados foram obtidos por três meses, utilizando 26 pacientes, e nenhum deles abandonou o tratamento. O uso da Cannabis foi variado, utilizada na forma fumada, inalada, ou gotas de óleo oral, onde foi também aceito o uso simultâneo de outros fármacos no controle da dor. Dos pacientes citados, 13 deixaram de tomar outras medicações durante ao tratamento, e 12 pacientes, diminuíram a dose de outras medicações. 1 paciente manteve normal suas medicações. Todos os pacientes estudados obtiveram melhora na dor, qualidade de vida e poucos efeitos colaterais. O tratamento foi feito com doses de até 1 grama ao dia. Após o estudo, os pacientes continuaram o uso pois relataram melhora na qualidade de vida. Referente a essa pesquisa, foi possível concluir que independente da forma farmacêutica da Cannabis medicinal, ela pode ser utilizada por um longo período de tempo, proporcionando a possibilidade de amenizar as dores crônicas ocasionadas por portadores de fibromialgia crônica. Além disso, o uso dela pode ser útil para a diminuição de outros fármacos no controle da dor, como comprovado na pesquisa. Os estudos anteriores foram expostos de maneira resumida na.

Farmacologia da Cannabis

A utilização da Cannabis sativa como fonte medicinal já vem sendo explorada há séculos, mas o estudo de suas propriedades, análogos, receptores canabinóides e das enzimas envolvidas no seu metabolismo é muito recente. Após a descoberta dos canabinóides endógenos, os estudos científicos se focaram nas pesquisas do potencial dos canabinóides no uso clínico.

Em relação ao metabolismo, os canabinóides e seus metabólitos são distribuídos por todo o organismo e já foram encontrados em fezes, plasma, urina e alguns órgãos. Atualmente, foram alcançados grandes progressos na compreensão do mecanismo de distribuição, armazenagem e eliminação dos canabinóides e seus metabólitos.

Farmacodinâmica geral

A estrutura carbocíclica dos compostos da Cannabis sativa, chamados de canabinóides, é formada por 21 átomos de carbono e três anéis. São eles: cicloexano, tetrahidropirano e benzeno. Eles podem ser endógenos (endocanabinóides), fitocanabinóides (derivados de plantas) e sintéticos. Os quatro canabinóides mais comuns são: o D-9-tetra-hidrocanabinol (D9-THC), o canabinol (CBN), o canabidiol (CBD) e o D-8-tetra-hidrocanabinol (D8-THC). A planta em questão possui ainda outros canabinóides e mais compostos importantes para sua ação medicinal. É importante ressaltar que esses compostos da Cannabis sativa são os grandes responsáveis pelo elevado potencial medicinal da mesma.

Na década de 90, foram descobertos dois agonistas endógenos dos receptores canabinóides: a N-aracdonoil etanolamina (Anandamida) e o 2-aracdonoilglicerol (2-AG) (Figura 5), sendo nomeados de endocanabinóides (ECB). As enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletalona-seletiva e lipase Sn-1-diacilglicerol-seletiva hidrolisam a Anandamida e o 2-AG.

Esses agonistas endógenos são originados de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa. A anandamida foi o primeiro endocanabinóide descoberto. Essas substâncias não estão

apenas no Sistema Nervoso Central, mas também atuam como mediadores locais em tecidos, sendo produzidos após modificações da homeostase celular. Os receptores canabinóides, os endocanabinóides e as enzimas que catalisam sua síntese e degradação fazem parte do Sistema Endocanabinóide (SECB).

O sistema endocanabinóide possui neurotransmissores endógenos, que se ligam a receptores canabinóides, presentes em todo o corpo. Entre esses receptores, os principais são CB1 e CB2. Os receptores CB1 estão em maior quantidade no cérebro e no Sistema Nervoso Central, mas também estão presentes em outros tecidos. Já os receptores CB2, são encontrados de maneira mais abundante nas células imunes, no sistema cardiovascular, gastrointestinal e sistemas reprodutivos. Eles são responsáveis pelos efeitos sobre a dor e inflamação. Esses dois receptores podem ser estimulados por endocanabinóides, fitocanabinóides ou canabinóides sintéticos. É importante salientar que CB1 e CB2, são responsáveis por muitos efeitos bioquímicos e farmacológicos produzidos por alguns compostos canabinóides. Os agonistas do CB1 são utilizados para estimular apetite e disfunção glandular, os agonistas do CB2 são usados para processo inflamatório periférico e dor aguda e crônica. Os antagonistas do CB1 são aplicados para deficiência de memória, obesidade e alcoolismo. Além disso, os receptores CB1 estão presentes em vias responsáveis pela dor no cérebro e na medula espinhal. Ainda sobre os receptores canabinóides, é importante expor que quando um ligante intercomunica com um receptor canabinóide, as células atuam de diversas formas. Após a ligação dos receptores com seus ligantes (anandamida), pode-se analisar algumas reações como inibição da AC (enzima adenilato ciclase), que diminui a produção de cAMP, afetando atividades celulares que dependem da adenosina monofosfato cíclica; abertura dos canais de potássio (K⁺), que leva a um declínio da transmissão de sinais e fechamento dos canais de cálcio (Ca²⁺), ocasionando uma diminuição da liberação de neurotransmissores.

Dentro desse contexto, se enquadra o canabidiol, que é uma substância ativa canabinóide, possuindo ação em receptores canabinóides do cérebro. Ele é um fitocanabinóide presente em altas concentrações no extrato bruto de Cannabis Sativa, e que atua inibindo tanto a FAAH (enzima pós-sináptica que controla os níveis de anandamida) quanto a recaptação de anandamida. Diminui também o metabolismo hepático do tetrahydrocannabinol, reduzindo as alucinações e a ansiedade. Através disso, o canabidiol parece agir como um modulador do SECB (sistema endocanabinóide), moderando os efeitos do tetrahydrocannabinol sobre o comportamento, fome e memória recente. O canabidiol tem grandes chances de ser eficaz no controle da dor da endometriose, entre outras condições, particularmente aquelas que podem ser consideradas como dor mediada pelo SECB. Alta atividade canabinóide já foi documentada em diversas áreas responsáveis pela resposta dolorosa no trato gastrointestinal.

Farmacodinâmica relacionada a dor

Desde a década de 90, com a descoberta dos dois agonistas dos receptores canabinóides (Anandamida e 2-Aracdonil Glicerol), as pesquisas para esse fim se intensificaram. A Cannabis sativa está tornando-se usualmente consumida para tratar dores crônicas como fibromialgia, dor neuropática e enxaqueca. Estudos sobre esse tema devem ser amplificados, e estão evoluindo a cada ano.

Um importante mecanismo de ação dos canabinóides é que eles inibem a liberação

de glutamato no hipocampo, reduzindo a resposta dolorosa controlada pelo receptor NMDA28. Através disso, poderiam ser úteis no tratamento de episódios dolorosos controlados por NMDA, como enxaqueca e fibromialgia.

Como citado anteriormente, o receptor CB1 é um dos responsáveis pelo efeito analgésico da Cannabis. Pesquisas demonstraram aumento da expressão dos receptores CB1 no tálamo contralateral após dor neuropática. Isso leva a uma maior eficácia analgésica dos canabinóides em casos crônicos. A ativação dos receptores CB1 está associada às propriedades anti-hiperalgésicas e antialodínicas dos canabinóides. O efeito contra a dor ocasionado pelos canabinóides é relacionado à sua ação da transmissão ascendente e descendente da dor, mediada pelo receptor CB1 atuante nos nervos periféricos, medula espinhal e cérebro.

Além dos receptores CB1, os CB2 também foram eficientes no controle da dor. Pesquisas demonstraram que os receptores CB2, normalmente associados com a resposta imunológica, estão relacionados com a antinocicepção.

Quando se utilizam doses pequenas de canabinóides e doses muito reduzidas de morfina, acontece um importante aumento do efeito nociceptivo. Isso ocorre devido à ação sinérgica das duas substâncias. A administração concomitante melhora a eficácia e a segurança no controle da dor, principalmente porque os canabinóides não produzem depressão respiratória.

Nesse contexto, cabe ressaltar que a combinação de agentes canabinóides e opióides é um importante método para tratar a dor. Canabinóides e o SECB apresentam diferentes níveis de interação com o sistema opióide endógeno. Os mecanismos de interação do sistema canabinóide com o sistema opióide reconhecidos são: liberação de endorfina; efeito poupador de opioides; redução de tolerância e abstinência de opioides; e resgate da analgesia por opióide após tolerância.

Através dos mecanismos de ação citados, é possível perceber que uma alteração funcional do SECB pode contribuir de maneira significativa para o surgimento ou agravamento da dor patológica.

Além desses mecanismos é importante ressaltar que o tetrahydrocannabinol é um importante canabinóide da planta Cannabis Sativa, tendo forte influência no efeito analgésico da planta. Alguns estudos sugerem que o tetrahydrocannabinol pode também potencializar o efeito analgésico dos opióides, agindo nos receptores opióides kappa e delta, além de estar associado com a produção e liberação de opióides endógenos. Recentemente, foi evidenciado que há grande quantidade de receptores CB1 na área frontal límbica, em relação a sua concentração nas áreas somatossensoriais do córtex humano. Isso demonstra que o tetrahydrocannabinol pode exercer influência nos aspectos emocionais da dor. É interessante saber que o consumo de tetrahydrocannabinol pode ser melhorado, proporcionando mais eficácia terapêutica. Um exemplo disso seriam os ésteres solúveis em água dos ácidos tetrahydrocannabinol. Tudo indica que eles parecem ter ação analgésica e antiinflamatória, sem efeitos psicoativos proporcionados pelo tetrahydrocannabinol. Pelo fato deles não produzirem irritação gástrica, eles poderiam substituir os agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Farmacocinética

Dentro do conceito de farmacocinética, é importante citar uma via de administração in-

comum da erva (maconha), sendo ela, a cutânea. Essa via funciona através de adesivos de impregnação da própria planta. A absorção acontece de maneira muito lenta, porém, não sendo aconselhado para uso.

Além dessa opção de administração da Cannabis sativa, ela pode ser consumida por inalação, fumada em cigarro ou cachimbo. Comumente, um cigarro apresenta entre 0,5 g e 1 g da erva, que veicula aproximadamente 20 mg de D-9-tetra-hidrocanabinol. Esse é o método de consumo da planta mais conhecido e utilizado. O tetrahydrocanabinol (THC) presente na erva, é inalado sob a forma de ácido tetrahydrocanabinólico, que é transformado em THC livre. Ao ser inalado, pela sua alta lipossolubilidade, ele atravessa rapidamente a membrana alveolar, vai para a circulação sanguínea, coração e encéfalo. Através disso, é possível perceber que o seu pico de ação é muito curto e rápido e se assemelha a via intravenosa.

O tetrahydrocanabinol pode ser administrado também, tanto por via ocular tópica, quanto por mucosa nasal. Pelo fato dele ser muito irritante, essas vias se tornam incomuns.

A absorção por via oral (cápsulas, sprays, comprimidos e extratos) pode levar de 30 a 60 minutos, e seu pico de intensidade acontece 2 horas após o consumo. Por via oral, torna-se possível sua modificação pelo suco gástrico e posterior aumento da biodisponibilidade, sendo que a metabolização ocorre no fígado.

Por via retal, a absorção pode ser irregular, mas pode ser aconselhada quando se quer chegar rapidamente à circulação sistêmica. A via venosa só seria possível se tivesse uma partícula para solubilizá-la, por ter baixa solubilidade em água.

A biotransformação desse canabinóide gera cerca de 20 produtos identificados. Envolve oxidação alílica, epoxidação, oxidação alifática, descarboxilação e conjugação. Apenas três produtos são mais significativos, sendo eles: hidroxil-THC, carboxil-THC e carboxil-THC glicuronídeo. Ele é completamente biotransformado em produtos polares, sendo apenas 20% da dose eliminada pela urina e 40% pelas fezes.

Após a distribuição dele pelos tecidos, sua meia-vida representa a fase final da curva de eliminação. A eliminação pelos tecidos adiposos é lenta, girando em torno de 18,7 horas até 4,1 dias.

Ainda sobre o tetrahydrocanabinol, é importante salientar que ele pode ser inalado sem levar a Cannabis à combustão, por meio de um vaporizador. Por ser altamente lipossolúvel, ele atravessa com rapidez a membrana alveolar, entrando no sangue pelos capilares pulmonares e é levado ao coração e bombeado ao encéfalo. Através disso, o pico de ação pode ser tão rápido quanto uma injeção intravenosa. A meia-vida pode ser maior que 48 horas, o que explica por que seus metabólitos podem ser encontrados no plasma e na urina dias após seu consumo.

O perfil plasmático, meia-vida e volume de distribuição do canabidiol é semelhante ao do tetrahydrocanabinol. O canabidiol é altamente biotransformado, tendo carbóxi-CBD como principal e mais abundante produto. A maior parte dele é eliminada pelas fezes, e a menor parte pela urina.

Após todo o conhecimento explanado sobre a farmacocinética da planta Cannabis sativa, é importante destacar que a primeira medicação obtida diretamente da planta em questão, foi produzida no laboratório GW Pharmaceuticals, a partir dos princípios ativos tetrahydrocanabinol e

canabidiol. Ela é administrada em spray oral e é chamada de Sativex. Ela permite dose individual, sendo dosada pelo próprio paciente de acordo com sua resposta. Pacientes com dor oncológica, neuropática e esclerose múltipla fazem aproximadamente 8 a 12 aplicações desse spray por dia, consumindo cerca de 2,7 mg de D9-THC por dia e 2,5 mg de CBD (canabidiol).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Cannabis sativa está se mostrando cada vez mais presente e relevante na vida dos portadores de dores crônicas, incluindo principalmente a dor neuropática e fibromialgia. Tendo em vista a grande dificuldade que é viver com uma dor duradoura, a Cannabis se torna uma alternativa para amenizar o sofrimento das pessoas que apresentam a mesma. É extremamente relevante, que a população tenha um conhecimento sobre a planta, incluindo sua história, estrutura, farmacodinâmica e farmacocinética. Só através desse conhecimento, o indivíduo pode ter embasamento suficiente para ser contra ou a favor do uso da Cannabis para fins medicinais. Com essa finalidade, estudos sobre esse assunto vêm sendo cada vez mais incorporados na sociedade

Atualmente, no Brasil, foi feita uma estimativa de que quase metade da sua população sofre por algum tipo de dor crônica. Os estudos relatados nesse artigo puderam evidenciar que a procura pela Cannabis para amenizar esse tipo de dor está aumentando gradativamente e têm se mostrado eficazes.

Assim, foi possível perceber que a Cannabis inalada oferece bons efeitos em curto prazo para o alívio da dor neuropática crônica, sendo constatada uma diminuição da dor através do uso da Cannabis inalada em comparação com o placebo. É muito importante saber que mesmo que em uma proporção inferior aos opióides, essa planta consegue conter a dor de maneira significativa, justificando seu uso para esse fim. Isso pode ser explicado pela grande quantidade de canabinóides que foram isolados da mesma, tendo alguns deles grande utilidade na indústria farmacêutica. Torna-se importante relatar que os canabinóides de maior relevância encontrados na planta são: o Δ -9-tetra-hidrocanabinol (Δ 9 - THC), o canabinol (CBN) o canabidiol (CBD) e o Δ -8-tetra-hidrocanabinol (Δ 8 - THC). Esses canabinóides se ligam aos seus receptores (CB1 e CB2) proporcionando o efeito analgésico da planta.

Esse estudo também mostrou a possibilidade do uso da Cannabis diminuir a administração de outros medicamentos analgésicos. Apesar de não eliminar a aplicabilidade de outros medicamentos de dor, a administração da Cannabis como fonte medicinal pode diminuir a utilização deles. Isso traria uma esperança para os portadores de dores crônicas. É importante explanar que o uso de opióides, concomitante com medicamentos à base de Cannabis, pode potencializar o efeito analgésico dos mesmos. Isso proporciona também a redução das doses utilizadas sem danificar o efeito terapêutico, além de diminuir os seus efeitos adversos. Através do que foi exposto anteriormente é possível perceber, que a solução não é somente retirar o uso de opióides dos portadores de dores crônicas, mas também associar o uso da Cannabis medicinal com eles. Isso diminuiria as taxas de tolerância e vício dos usuários, sendo esses efeitos adversos, considerados os mais comuns.

O mercado de Cannabis medicinal vem se desenvolvendo no Brasil. Desde 2019, as farmacêuticas podem solicitar à Anvisa uma autorização para a venda em farmácias físicas e

processar derivado da maconha, em instalações. Isso pode evidenciar que novos horizontes estão se abrindo para os portadores de dores crônicas no Brasil.

REFERÊNCIAS

ANDREAE Michae *et al.* The Journal of Pain. Cannabis inalada para dor neuropática crônica: uma meta-análise de dados individuais de pacientes, Cannabis inalada para dor neuropática crônica: uma meta-análise de dados individuais de pacientes, volume 16, edição 12, 8 de setembro de 2015. Disponível em: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(15\)00812-3/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(15)00812-3/fulltext). Acesso em: 04 de outubro de 2021.

ALVES Marcela. Análise de canabinóides e cocaínicos em amostras de cabelo e sua correlação com sintomas psiquiátricos; Tese (Doutorado em Toxicologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto; Universidade de São Paulo; Ribeirão Preto; 2015; DOI 10.11606/T.60.2015.tde-10082015-082913

ALVES Paula; MORAES Francine. Efeito da Cannabis inalada para dor em adultos com doença falciforme. Revista científica eletrônica de ciências aplicadas da fait, n. 2. Maio, 2020. Disponível em: revista.inf.br. Acesso em: 4 de outubro de 2021.

BALLAS Samir. O uso de Cannabis por pacientes com doença falciforme aumentou a frequência de hospitalização devido a crises vaso-oclusivas. Cannabis and Cannabinoid Research, 197–201, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5627667/>. Acesso em: 04 de outubro de 2021.

BARNES MP. Sativex: eficácia clínica e tolerabilidade no tratamento de sintomas de esclerose múltipla e dor neuropática; Especialista Opin Pharmacother, 2006 ,607-15, DOI: 10.1517/146566.7.5.607.16553576.

BONFÁ Laura; VINAGRE Ronaldo; FIGUEIREDO Núbia. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos; Revista brasileira anesthesiol, Rio de Janeiro, 2008, DOI : 10.1590/S0034-70942008000300010.

BONINI SA *et al.* Review. Cannabis sativa: uma revisão etnofarmacológica abrangente de uma planta medicinal com uma longa história. Journal Ethnopharmacol, 2018, 227,300-315. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205181/>. Acesso em: 04 de outubro de 2021.

CARLINI Elisaldo. A história da maconha no Brasil. J. bras. Psiquiatr, 55 (4), 2006, DOI: 10.1590/S0047-20852006000400008

CROCQ Marc. História da Cannabis e do sistema endocanabinóide. Diálogos Clin Neurosci., 223–22, Setembro de 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605027/>. Acesso em 04 de outubro de 2021.

GOMES Dellaroza *et al.* Revista da associação medica brasileira. Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade, fevereiro, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/d37LZLZ49k66xjWdjn7nG5v/?lang=pt;>. Acesso em: 04 de outubro de 2021.

GROSSO, Adriana F..Cannabis: da planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. J. Hum. Growth, São Paulo, v. 30, n.1, p.94-97, abr. 2020. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822020000100011&lng=pt&rm=iso. Acesso em: 28 de setembro de 2021.

GROWTH J J. Hum. Growth;. Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. *Journal of Human Growth and Development*, vol.30, n.1, pp. 94-97, 2020. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-12822020000100011. Acesso em 04 de outubro de 2021.

HONÓRIO Kátia; Maria ARROIO; Agnaldo SILVA. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 318-325, mar./abr. 2006. Disponível em <https://www.scielo.br/j/qn/a/LmPbLrC3DY6Z68BK6cMHPbf/?lang=pt>; Acesso em 04 de outubro de 2021.

LESSA Marcos; CAVALCANTI; Ismar; FIGUEIREDO Nubia. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. *Rev. dor* 17 (1), Jan-Mar 2016 , DOI: 10.5935/1806-0013.20160012.

MATOS Amélia *et al* . O Sistema Endocanabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*, vol 50, nº 2, Abril 2006. Disponível em :<https://www.scielo.br/j/abem/a/jyHNCZvJrpCDQDz3VFyQKBM/?format=pdf>;. Acesso em: 28 de setembro de 2021.

MERCOLINI L *et al*. Determinação dos níveis de plasma e urina de Delta9-tetrahydrocannabinol e seu metabólito principal por cromatografia líquida após extração em fase sólida. *J Pharm Biomed*, 156-63, 2008, Maio. Disponível em: 10.1016/j.jpba.2007.12.023. Acesso em: 5 de outubro de 2021.

OLIVEIRA, Carolina; Determinação de canabinóides em cabelo por microextração em fase sólida por Headspace e análise por espectrometria de massa associada à cromatografia em fase gasosa; Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2005. DOI: 1011606/D.9.2005.tde-21082007-160740

RIBEIRO José. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. Projeto de Pós-Graduação/Dissertação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Porto, 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/4828>. Acesso em: 5 de outubro de 2021.

S PISANTI; M BIFULCO. Cannabis medicinal: uma história plurimilenar de uma sempre-viva. *Journal of Cellular Physiology*, 234 (6), 8342-8351, Junho de 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417354/>. Acesso em: 04 de outubro de 2021.

SAMORA Joana. Potencial farmacológico dos canabinóides sintéticos nas doenças neurodegenerativas. Dissertação para obtenção do grau de Mestre no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2015. Disponível em <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/11044/1/Rosado%2c%20Joana%20Raquel%20Samora.pdf>. Acesso em 04 de outubro de 2021.

SANTOS Marina; SILVA Jacob; Breve histórico da recente regulamentação da Cannabis para fins medicinais e científicos no Brasil. *Revista dos Advogados*, 2020, Disponível em: https://www.migalhas.com.br/arquivos/2020/6/871B2BA84D0C8B_Brevehistoricodarecenteregulam.pdf, Acesso em 04 de outubro de 2021.

SCHESTATSKY, Pedro. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. *Revista HCPA*. Porto Alegre, Vol. 28, n. 3, p. 177-187, Porto Alegre, 2008. Disponível em : <http://hdl.handle.net/10183/164545>. Acesso em: 28 de setembro de 2021.

SCHILLING Susanne. Qual é a diferença entre Cannabis, marijuana e hemp? *Current Biolog*, volume 30, edição 1, janeiro de 2020. Disponível em: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(19\)31379-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS096098221931379X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(19)31379-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS096098221931379X%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em 04 de outubro de

2021.

SOUZA Ingrid, COSTA Gustavo. Potencial terapêutico da Cannabis sativa em humanos, Seminário Estudantil de Produção Acadêmica (unifacs.br). Disponível em <https://revistas.unifacs.br/index.php/sepa/article/view/6114/4017>. Acesso em 04 de outubro de 2021.

SOUZA Fernandes *et al.* Cannabis sativa: Uso de fitocanabinóides para o tratamento da dor crônica. Brazilian Journal of Natural Sciences, v. 2, n. 1, p. 20, 2019. Disponível em: <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/30>. Acesso em: 04 de outubro de 2021.

YENG *et al.* Avaliação do doente com dor crônica. Grupo Editorial Moreira Jr, São Paulo, 2001. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001228387> .Acesso em: 04 de outubro de 2021.

VASCONCELOS Beto. Cannabis medicinal – sem preconceitos ou dogmas. Jota, maio 2019. Disponível em: <https://www.jota.info/tributos-e-empresas/regulacao/cannabis-medicinal-sem-preconceitos-oudogmas-09052019>. Acesso em: 10 fev. 2020.

WALITT B *et al.* Canabinóides para fibromialgia; Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas, Edição 7, 2016. Disponível em: DOI: 10.1002/14651858.CD011694.pub2; Acesso em 05 de outubro de 2021.

WEIZMAN L *et al.* Analgesia de Cannabis em dor neuropática crônica está associada à conectividade cerebral alterada. Neurologia, 1285-1294, 2018, DOI: 10.1212/WNL.0000000000006293.

YOUSSEF FF; IRVING AJ. Da cannabis ao sistema endocanabinóide: refocando a atenção em potenciais benefícios clínicos. West Indian Med J., Jun, 61(3), 264-70,2012, DOI: 10.7727/wimj.2010.058. 23155985.