

**UNIVERSIDADE TIRADENTES
CURSO DE FARMÁCIA**

**LAILA BEATRIZ OLIVEIRA DA CONCEIÇÃO
MARIA ALINE DE JESUS SANTOS**

***Cannabis sativa* NOTRATAMENTO DA DOR**

ARACAJU-SE

2022

**LAILA BEATRIZ OLIVEIRA DA CONCEIÇÃO
MARIA ALINE DE JESUS SANTOS**

***Cannabis sativa* NO TRATAMENTO DA DOR**

Artigo científico apresentado à segunda unidade referente ao Trabalho de Conclusão de Curso ofertado pelo curso de Farmácia da Universidade Tiradentes, como um dos requisitos parciais para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Cordeiro Cardoso.

Aprovado em: ___/___/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Juliana Cordeiro Cardoso
Orientadora

Prof.^a
Examinador (a)

Prof.^a
Examinador (a)

ARACAJU-SE
2022

***Cannabis sativa* no tratamento da dor**

Laila Beatriz Oliveira da Conceição¹; Maria Aline de Jesus Santos²; Juliana Cordeiro Cardoso³

¹Acadêmica do 10^o semestre do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes. Aracaju-SE, Brasil. E-mail: laila.beatriz@souunit.com.br

²Acadêmica do 10^o semestre do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes. Aracaju-SE, Brasil. E-mail: maria.aline89@souunit.com.br

³Farmacêutica. Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo. Pós-doutorado em Engenharia de Tecidos e Biomateriais em Harvard/MIT. Docente do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes. Aracaju-SE, Brasil. E-mail: juliana.cordeiro@souunit.com.br

Resumo

A dor é classificada como uma experiência sensorial desencadeada a partir de um processo de lesão ou força exercida ocasionando no mecanismo de nocicepção, sendo classificada em dor aguda e dor crônica. A fitoterapia é utilizada há várias décadas como tratamento antiálgico, possuindo a *Cannabis sativa* como promissora para o controle da dor. O óleo é extraído desta planta por meio de solventes orgânicos e é principalmente utilizado por via oral. Os medicamentos a base deste óleo se apresentam em diferentes formas farmacêuticas como spray oral, cápsulas orais, soluções e suspensões e o próprio óleo extraído da planta. As pesquisas com foco na sua eficácia tem demonstrado suas propriedades terapêuticas, as quais são atribuídas aos compostos extraídos da planta, como o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) que interagem com os receptores canabinóides CB1 e CB2, responsáveis pelas mediações sinápticas cerebrais. Alguns medicamentos, como Sativex®, são desenvolvidos sinteticamente ou a exemplo do Canabidiol Prati-Donaduzzi são classificados com fitofármacos. Estes produtos à base da *Cannabis* possuem aplicações terapêuticas para o controle da dor. A ANVISA, por meio de Resoluções dispõe de regulamentações sobre a importação destes medicamentos, cultivo da planta e desenvolvimento de produtos a base deste extrato. Apesar das regulamentações ainda serem muito recentes, o tema tem sido desenvolvido tanto nos aspectos legislativos e de mercado como no âmbito científico apresentando melhorias.

Palavra-chave: Dronabinol, *Cannabis sativa*, Dor, Receptores Cannabinoides.

Abstract

Pain is classified as a sensory experience triggered by an injury process or exerted force causing the nociception mechanism, being classified into acute pain and chronic pain. For the treatment of pain, through phytotherapy it has been used for several decades, having *Cannabis sativa* as promising for the treatment of diseases such as pain, the oil is extracted from this plant through organic solvents and is mainly used orally, having forms pharmaceuticals such as oral spray, oral capsules, solutions and suspensions and the plant extract oil itself. Research focusing on its effectiveness has demonstrated its therapeutic properties, which are attributed to compounds extracted from the plant, such as tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) that interact with the cannabinoid receptors CB1 and CB2, responsible for brain synaptic

mediations. Some drugs such as Sativex® and Cannabidiol Prati-Donaduzzi are respectively synthetically developed and phytopharmaceuticals, as well as Cannabis-based products such as fusion oil, with therapeutic purposes for pain control. ANVISA, through Resolutions, provides for regulations on the importation of these drugs, cultivation of the plant and development of products based on this extract. Although the regulations are still very recent, the theme has been developed both in the legislative and market aspects as well as in the scientific scope, showing improvements.

Keywords: Dronabinol, *Cannabis sativa*, Pain, Cannabinoid Receptors.

INTRODUÇÃO

A dor é experiência sensorial e emocional desagradável associada à lesão real ou potencial de tecidos. Por ocasionar impactos na qualidade de vida do indivíduo, com repercussões no desenvolvimento da capacidade funcional, laboral, social e pessoal, é um tema bastante estudado (PANTOJA-RUIZ et al., 2022).

Apesar de existirem diversas possibilidades para o tratamento e controle da dor, diversas pesquisas estudam o tema, pois a complexidade do seu mecanismo e as estratégias que existem para combater a dor ainda não se mostram totalmente eficazes. (TICK et al., 2018).

Nas últimas décadas diversos trabalhos têm evidenciado o potencial uso da *Cannabis sativa* no controle da dor (AMIN et al., 2019). O presente trabalho teve como objetivo descrever os principais pontos envolvendo a fisiopatologia da dor, bem como a estratégia medicamentosa para o controle da dor utilizando a *Cannabis* e as questões legais envolvidas na produção e comercialização, já que o material pode ser comercializado de forma ilícita para fins não medicamentosos.

Mecanismo da Dor

A dor classifica-se em aguda ou crônica, sendo esta última caracterizando-se pela duração superior a três meses. A dor caracteriza-se como um processo complexo, modulado por fatores subjetivos, tornando difícil a seleção da adequada intervenção farmacêutica (OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2018).

A dor aguda normalmente é causada por alguma inflamação ou lesão, e por permanecer por algum tempo, pode auxiliar na recuperação de alguma inflamação ajudando a promover comportamentos que não impactam em novas lesões. A dor aguda serve como um alerta para o indivíduo, resulta de estímulos nociceptivos (inflamatórios) ou por alguma lesão mecânica (lesão direta). Na maior parte das vezes, se origina de algum ferimento e só persiste enquanto o tecido estiver lesionado. A dor aguda acaba por ser uma dor fisiológica (GIMENES et al., 2020).

Apesar de não haver limites claro que diferenciam o estágio de dor aguda para crônica, normalmente considera-se patológica a dor que continua após a cicatrização, considerando que ela não tem a função biológica do alerta. Geralmente a duração desse período varia entre três e seis meses. É chamada de crônica por persistir além do tempo que normalmente leva para a cura. É considerada patológica, quando se origina de lesões no tecido nervoso, como o central, o medular ou o periférico (VASCONCELOS et al., 2018).

Tanto a dor aguda como a dor crônica podem ser também classificadas como dor inflamatória. Este tipo de dor é caracterizada por uma resposta inflamatória inadequada do sistema imunológico do corpo, ocasionando a sensibilização dos neurônios sensoriais primários. Esta resposta imunológica exacerbada é produzida com a finalidade de iniciar o processo de reparo do tecido lesado. As principais células envolvidas nesse processo são os neutrófilos. Marcadores químicos como prostaglandinas e citocinas (fator de necrose tumoral interleucina-1) também estão presentes e atuam como agentes anti-inflamatórios (YAM et al., 2018).

A transformação dos estímulos agressivos em potencial de ação durante o processo da dor, gera a ativação de receptores ligados às fibras nervosas periféricas que são transferidas para o sistema nervoso central. Essas fibras estão localizadas nas terminações nervosas Ad (mielinizadas) e C (não mielinizadas), que são nociceptores com capacidade de transmitir estímulos dolorosos em diferentes velocidades. As fibras Ad, devido a presença da bainha de mielina, manifestam o estímulo doloroso de maneira rápida, enquanto as fibras C acontecem de forma oposta. As transmissões de sinais são conduzidas pelas vias ascendentes e descendentes (RABELO et al., 2019).

A via ascendente transporta informações sensoriais do corpo por meio da medula espinhal para o cérebro. As vias descendentes são fibras nervosas que levam

estímulos do cérebro para os órgãos reflexos também por meio da medula espinal (Figura 1) (SZOK et al., 2019).

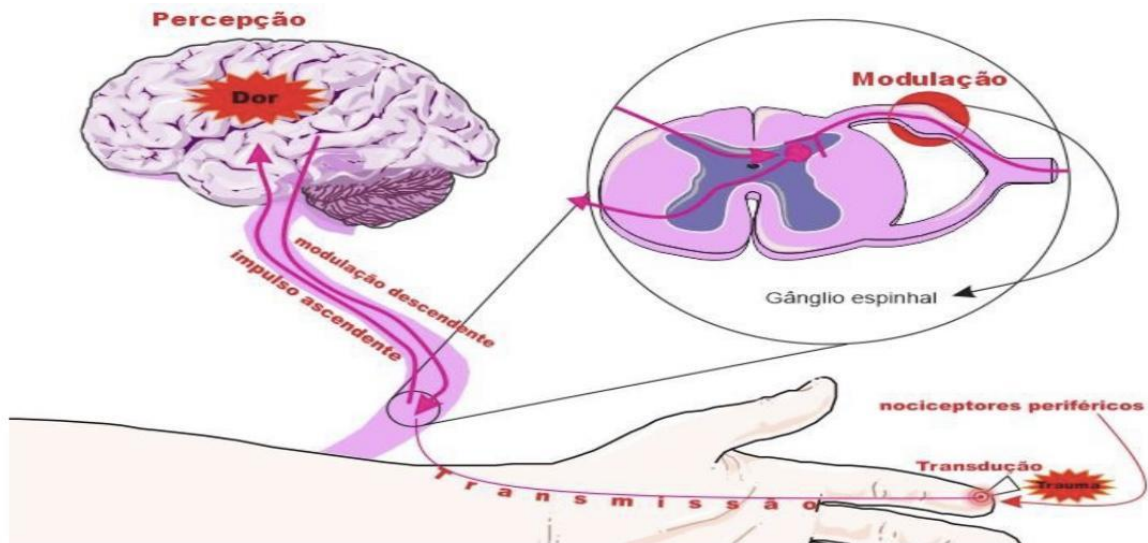


Figura 1. Mecanismo de nocicepção (CORREA et al., 2019)

As terminações nervosas livres são usadas para captar estímulos químicos, mecânicos e térmicos. Os termorreceptores estão relacionados à captação de informações sobre alterações da temperatura, enquanto os nociceptores recebem estímulos que são traduzidos como sensação dolorosa, e estímulos intensos e substâncias químicas (OLIVEIRA et al., 2018).

O mecanismo de nocicepção ocorre em quatro etapas: percepção, modulação, transmissão e transdução. No caso da transdução, o estímulo nocivo da dor gera uma atividade elétrica no nociceptor e esse potencial de ação é propagado para a medula espinal e ocorre a liberação de neurotransmissores nas terminações nervosas aferentes centrais, no corno dorsal da medula espinal (CHEN et al., 2021). Na transmissão, o impulso é conduzido até o corno dorsal da medula espinal, onde o impulso é modulado antes de chegar a níveis superiores do sistema nervoso central, etapa esta chamada de modulação. Por fim, o estímulo é integrado e percebido como dor, denominado de percepção (SMITH, 2022).

Terapias para o controle da dor

Há várias terapias para o tratamento da dor, sendo que a escolha leva-se em conta a forma como se expressa e sua classificação. Dentre as opções

medicamentosas, destacam-se os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), analgésicos, corticosteróide, opióides e anticonvulsivantes. Tratamentos não-farmacológicos ou alternativos abrangem a ozonioterapia, homeopatia, ventosaterapia, reiki e fitoterapia. Estes últimos configuram as terapias baseadas nas práticas integrativas e complementares. São utilizadas muitas vezes associadas ao tratamento farmacológico para alívio e tratamento da dor (FRAGOSO et al., 2021).

Para o tratamento da dor aguda, as principais classes de medicamentos utilizados são corticosteróides e opióides, atuando na resposta inflamatória e na condução sensorial do SNP e SNC. Os opióides são excelentes analgésicos, todavia, seu uso contínuo apresenta alto risco de tolerância (necessidade de doses cada vez maiores para atingir efeito analgésico inicial), aumentando exponencialmente o risco de acontecer efeitos adversos, dependência química e abuso da substância. Assim sendo, fica evidente a necessidade da busca de alternativas medicamentosas para a dor crônica (MATIAS et al., 2022). As classes terapêuticas Gabapentinóides, antidepressivos e canabinóides são mais indicadas para o tratamento da dor crônica devido à sua atuação preferencial no SNC (Quadro 1).

No quadro 1 estão descritos os principais medicamentos utilizados no tratamento medicamentoso da dor.

Quadro 1. Classes terapêuticas utilizadas no tratamento da dor

Tipo de dor	Classe de Medicamento	Mecanismo de ação/Receptor (mediador da dor)	Tecido / Local de ação	Vantagens	Desvantagens
Aguda	Corticosteróides	Inibição da COX e síntese e liberação de TNF- α	Local da lesão (bloqueio da cascata inflamatória)	Menor dano gastrointestinal	Supressão do eixo hipotálamo-hipofisário
	Opióides	Abertura dos canais de potássio e a inibição da abertura de canais de cálcio	Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico	Alto potencial de ação	Distúrbios cognitivos

Crônica	Gabapentinoídes	Inibição da liberação de GABA e indução da liberação de glutamato, aumentando os níveis de norepinefrina	Terminações nervosas	Analgesia multimodal	Sonolência
	Antidepressivos	Transmissão de noradrenalina e serotonina	Sistema Nervoso Central	Baixa toxicidade	Ansiedade, insônia
	Canabinóides	Ativação dos receptores endocanabinóides	Sistema Nervoso Central	Menores efeitos colaterais Alívio amplo da dor	Risco de dependência Alteração na frequência cardíaca

Legenda: COX: cicloxigenase; GABA: gama-aminobutíricos; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa.

Além das classes já citadas, pode-se considerar os fármacos anestésicos para a eliminação da sensação dolorosa para fins cirúrgicos, por exemplo. São fármacos que inibem reversivelmente os processos de excitação e condução do impulso nervoso ao longo das fibras nervosas, sem causar perda da consciência. São administrados por via parenteral ou de forma tópica na área das fibras nervosas a serem bloqueadas (CARVALHO et al., 2020).

Diversas plantas têm sido estudadas para o tratamento da dor, pois possuem substâncias psicoativas capazes de modular o mecanismo da dor, gerando resultados efetivos e com efeitos colaterais de menor relevância (NAPAGODA, et al 2018). Pode-se citar plantas ayurvédicas como *Ginseng* Indiano, *Acorus calamus*, *Artemisia dracunculus*, *Butea monosperma*, *Citrullus colocynthis*, *Curcuma longa*, *Crocus sativus*, *Elaeagnus angustifolia*, *Ginkgo biloba*, *Mitragyna speciosa*, *Momordica charantia*, *Nigella sativa*, *Ocimum sanctum* e *Phyllanthus amarus*, muito utilizadas na medicina tradicional asiática como a China e Índia, sendo destaque a *Cannabis sativa* para alívio da dor (FOROUZANFAR et al., 2018).

***Cannabis sativa* como planta medicinal**

A *Cannabis sativa* é uma planta angiosperma originária da Ásia Central e Sudeste Asiático e utilizada desde a antiguidade, possuindo ampla distribuição devido à sua adaptação geoclimática e ecossistêmica. Seu cultivo era destinado para uso terapêutico, recreativo e para a fabricação de materiais necessários para a pesca e atividade de sobrevivência da população local. A etnobotânica aponta seu uso de forma medicinal e em rituais religiosos, bem como um importante matéria-prima para a indústria do papel, tecidos e construção (AVELLO et al., 2017).

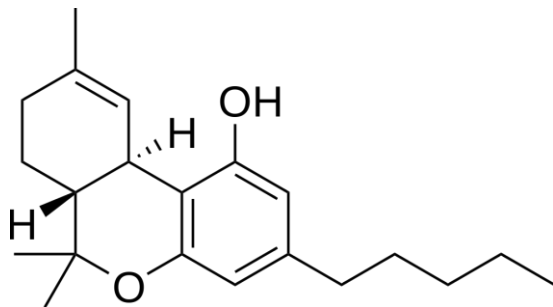
Elisaldo Carlini iniciou estudos com a *Cannabis* na Escola Paulista de Medicina (UNIFESP) em 1952, foi um grande inspirador, conhecido como o pai da maconha, executando os primeiros estudos de farmacologia sobre a maconha junto com professor Raphael Mechoulam, são contemporâneos começaram década de 50, ele em Israel e o professor Carlini no Brasil. Possui Cerca de 50 publicações (1965-primeiro artigo) sobre essa planta. Na década de 80, interrompeu os estudos porque houve uma espécie de proibição, não só no Brasil que cessou o desenvolvimento científico dessa planta aqui (CARLINI et al., 2006).

Na atualidade tem sido utilizada como produto medicinal e pesquisas envolvendo a planta possuem diferentes abordagens (BONINI et al., 2018). As folhas e as flores são consideradas as principais partes medicinais da *Cannabis sativa*, pois são onde se acumulam os compostos canabinóides Δ^9 tetrahydrocannabinol (9-THC), canabidiol (CBD) e ocorre a produção do óleo. A extração ocorre por meio de solventes orgânicos e através do processo de hidrodestilação, obtendo os canabinóides e terpenos presentes nas flores da *Cannabis sativa*. O haxixe (resina) é produzido na superfície do tricoma das plantas fêmeas, contendo altas concentrações de THC (ANSELMO, 2019).

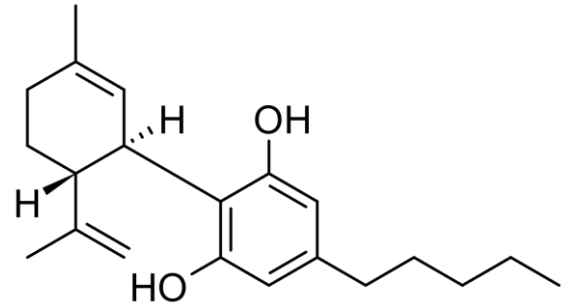
Diversos compostos formados no metabolismo secundário da *Cannabis* apresentam propriedades farmacológicas de interesse, sendo os principais listados por: Δ^9 tetrahydrocannabinol (9-THC), canabidiol (CBD) e canabinol (CBN). Outros canabinóides presentes na planta são o canabicromeno (CBC), canabicitrolol (CBL), canabigerol (CBG), canabielsoína (CBE), canabitriol (CBT), dehidrocanabifurano e canabicitrano (Figura 2) (DE LIMA et al., 2021).

A figura 2 apresenta a estrutura química dos principais componentes da *Cannabis sativa*. O CBD é um depressor do Sistema Nervoso Central (SNC) e age

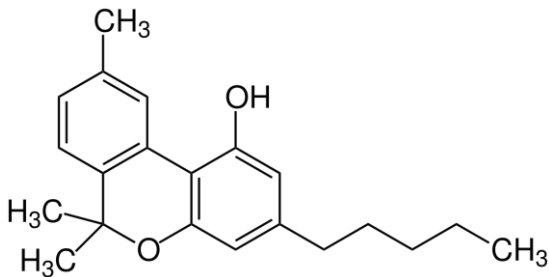
interagindo com proteínas ligadas ao sistema endocanabinoide, os compostos mais estudados são o THC e o CBD (LÚJAN, et al 2020).



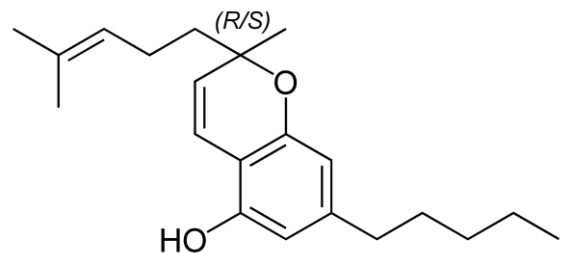
Δ^9 tetrahydrocannabinol



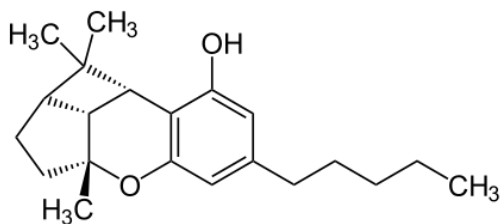
Cannabidiol



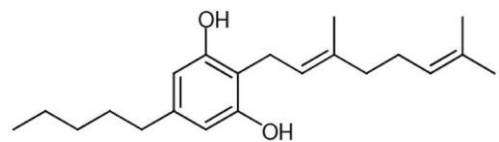
Cannabinol



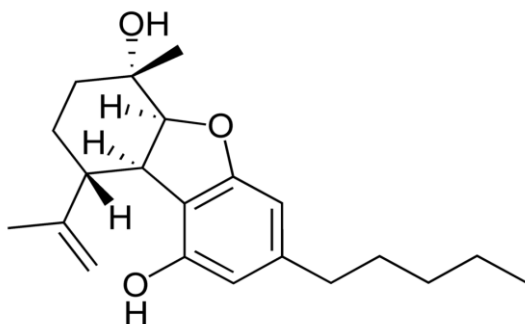
Canabicromeno



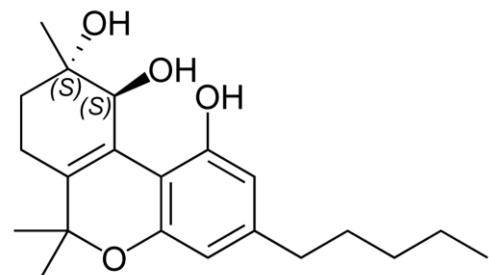
Canabiciolol



Canabigerol



Canabielsoína



Canabitriol

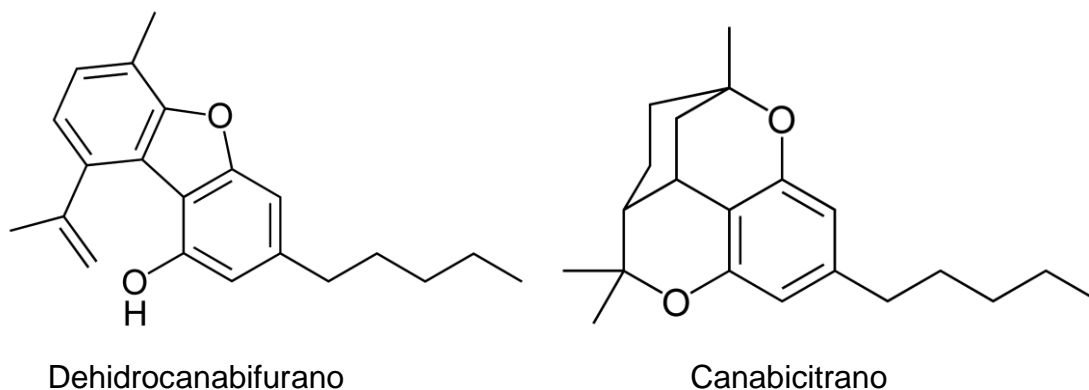


Figura 2. Estruturas químicas dos principais componentes ativos da *Cannabis sativa* (Fonte:Pubchem)

O 9-THC é o canabinoide com maior potência psicoativa, possui propriedades hidrofóbicas por isso é muito solúvel em lipídios. 8-THC tem um perfil farmacológico muito semelhante ao de 9-THC, embora seus efeitos sejam mais fracos. O canabinol (CBN) é um dos principais componentes extraídos para fins terapêuticos. Canabidiol (CBD) detém a capacidade de mitigar os efeitos psicoativos do 9-THC (MUÑOZ, 2015).

Outras espécies, como a *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*, são menos exploradas pois possuem ações farmacológicas menos evidentes (ZHANG, et al 2018). Os compostos ativos aparecem em diferentes quantidades de acordo com a espécie de *Cannabis* (Quadro 2). A *Cannabis sativa* é a espécie que normalmente apresenta doses mais baixas de CBD e maiores de THC. Seu cultivo requer um tempo de floração que fica entre 60 e 90 dias. Já a *Cannabis indica* possui níveis mais altos de CBD e menores de THC, com tempo de floração estimado entre 45 e 65 dias. A *Cannabis ruderalis*, também apresenta níveis mais baixos de THC e maiores de CBD, diferentemente das demais, seu tempo de floração faz brotar dentro de 48 dias, ou seja, atinge um tempo de maturidade mais rápido do que a *Cannabis sativa* e *indica* (GALLEGO, 2011).

A espécie *Cannabis Sativa* chega a cinco metros, enquanto a *Cannabis Indica* é menor e mais robusta, possuindo essa divergência a partir da diferenciação no cultivo. Existem plantas que serão macho, fêmeas e irão possuir ambas, a planta macho, contém pouca concentração de THC, utilizada para fabricação de fibras,

sendo geralmente chamadas de cânhamo e a planta fêmea possuindo THC e riquíssima em diversos canabinóides e terpenóides (COSTA, 1970).

Quadro 2. Tipos de *Cannabis* utilizadas como plantas medicinais

Espécie	Composto ativo majoritário	Principal região de origem
<i>Cannabis sativa</i>	THC	China
<i>Cannabis indica</i>	CBD	Índia
<i>Cannabis ruderalis</i>	CBD	Ásia Central

Canabinóides e seus efeitos farmacológicos na dor

Os canabinóides agem como mensageiros cerebrais retrógrados por meio dos receptores canabinóides CB1 e CB2, já que em uma sinapse para que o potencial de ação ocorra deve iniciar a partir do neurônio pré-sináptico (KACZOCHA, et al 2022).

No sistema endocanabinóide, o estímulo começa no neurônio pós-sináptico e a excitação neuronal leva à despolarização e ao influxo de íons cálcio. Estes eventos estimulam várias fosfolipases, sendo liberadas na fenda sináptica iniciando os estímulos por meio dos receptores CB1 nos neurônios pré-sinápticos. O CB1 é localizado no Sistema Nervoso Central (SNC), mas também está presente em tecidos e órgãos periféricos. A localização dos receptores CB2 predomina em células do sistema imunológico (LUCAS et al., 2018) (Figura 3).

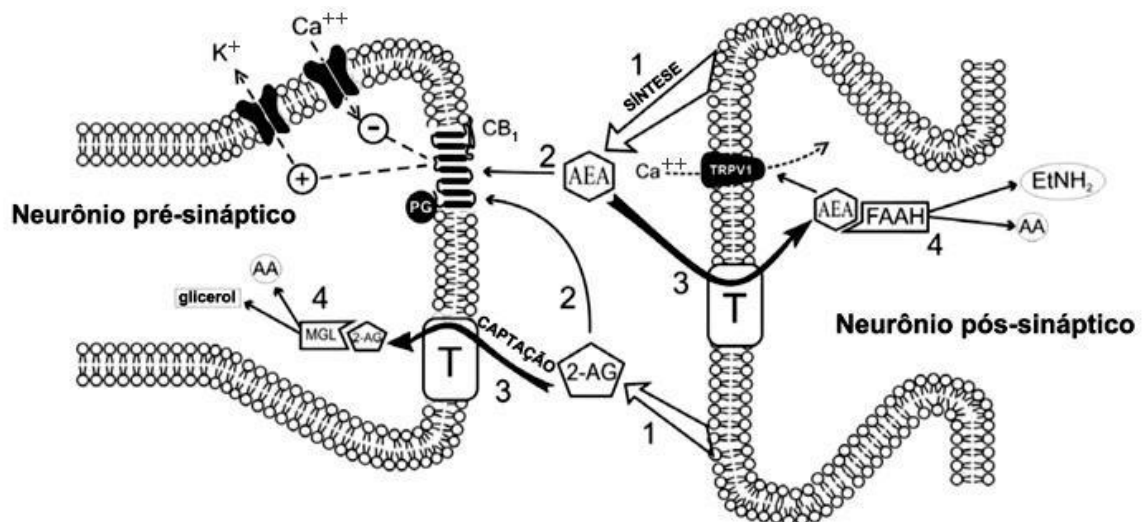


Figura 3. Mecanismo de ação dos canabinóides (Fonte: SAITO et al., 2010). Legenda: CB1: receptor canabinóide; TRPV1: receptores vanilóides de potencial transitório 1 (regulação da transmissão

sináptica); 2-AG (2-araquidonoilglicerol): agonista canabinóide; AEA (anandamida) agonista parcial dos receptores canabinóides; NAPE-PLD (N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D) e DAGL (lipase de diacilglicerol): enzimas envolvidas na produção de 2-AG e AEA.

O quadro 3 apresenta os principais efeitos dos canabinóides em relação à atuação nos seus receptores.

Quadro 3. Principais agonista/antagonistas responsáveis pela ação nos receptores canabinóides.

Receptor	Canabinóide que possui ação	Antagonista	Agonista	Ação/Efeito	Referência
CB1	THC	AM251	anandamida (AEA)	Inibição dos canais de cálcio dependentes	RIBEIRO et al, 2021
CB2	CBD	AM630	2-araquidonil glicerol (2 AG)	Induz efeitos anti-inflamatórios em diferentes modelos experimentais de inflamação	FRANZEN, et al 2022

Legenda: CB1 e CB2 receptores canabinóides, AM251 e AM360: antagonistas/agonistas inversos respectivamente dos receptores canabinóides CB1 e CB2; anandamida (AEA): ácido graxo que atua como agonista do receptor CB1 2-araquidonil glicerol (2 AG): éster e ligador endógeno do receptor CB2.

Estudos em animais

HAZZAH et al. (2020) estudaram o efeito analgésico da *Cannabis sativa* em animais, objetivando a determinação de doses efetivas administradas por diferentes vias. Os autores descrevem o uso do óleo contendo CBD administrado via oral, creme contendo óleo rico em CBD via transdérmica e cápsulas com óleo de CBD administrado por via oral. O estudo foi realizado em cães usando as doses 5 mg/kg e 10 mg/kg. Dentre as formas administradas, o maior potencial de ação foi encontrado na dose mais alta. O maior tempo de meia vida foi quando o óleo rico em CBD foi administrado por via oral. Entretanto, como consequência, foi observado diarreia, relatada como efeito adverso em todos os cães que receberam o produto por via oral. Neste trabalho, os autores relatam que o receptor canabinóide mediador do processo de analgesia foi o CB2, fazendo com que ocorra a degranulação dos mastócitos e

acúmulo de neutrófilos. Como resultado, tem-se a sensibilização dos neurônios nociceptores e diminuição do limiar nociceptivo e conseqüentemente da dor.

Em outro estudo em ratos, COMELLI et al. (2008) induziram uma lesão no nervo ciático dos ratos para assim ser feita a terapêutica com um extrato contendo 64,5% de CBD, 4% de THC e menos de 4% de outros canabinóides (canabigerol, canabicromeno, canabivarina, ácido canabidiólico). Os ratos foram divididos em grupos, sendo um grupo controle, e os demais tratados com o veículo, com a mistura das substâncias isoladas (10 mg/kg de CBD e 0,62 mg/kg de THC), ou com o extrato de *Cannabis* contendo doses correspondentes aos grupos anteriores. Os tratamentos foram conduzidos durante sete dias, com administração diária. Os resultados levantados após a administração do CBD e THC ocasionou no alívio da hiperalgesia térmica relacionada a dor neuropática e lesão de constrição crônica relacionada ao nervo ciático.

Estudos em humanos

De acordo com PANTOJA-RUIZ et al. (2020) têm sido realizados estudos com foco no efeito de medicamentos à base da *Cannabis* para redução das dores relacionadas à Esclerose Múltipla, dores reumáticas e dores crônicas.

Medicamentos como Sativex®, que é um spray oral à base de THC e CBD e Cesamet®, que é um canabinóide sintético à base de nabilona (forma sintética do THC) são utilizados por via oral. Os resultados sobre o alívio da dor utilizando estes medicamentos foram comparados ao tratamento com outras classes de medicamentos que são usadas nessas patologias, como os AINES, opióides, gabapentinóides e anticonvulsivantes. Além disso, foi verificado que o tratamento realizado com cannabis apresentou uma melhora significativa da dor durante o movimento, dor em repouso e qualidade do sono (PANTOJA-RUIZ et al. 2020).

AVIRAM et al. (2017) realizaram estudos em seres humanos utilizando oralmente produtos na forma de óleo à base de *Cannabis sativa* e spray contendo a nabilona. No estudo, as dores foram diferenciadas utilizando escala de 0 a 10, comparando pacientes tratados com outras classes de medicamentos (opióides e AINES). Como resultado, os autores relatam a redução da dor entre 30% a 50% quando comparado às outras classes de medicamentos.

Produtos comerciais e vias de administração

Diversos medicamentos a base do óleo de *Cannabis sativa* ou de substância sintética análoga aos ativos presentes na planta já são produzidos e comercializados. O quadro 4 apresenta os principais produtos disponíveis no mercado.

Quadro 4. Medicamentos à base de compostos de Cannabis (naturais ou sintéticos) disponíveis no mercado

Produto	Via de administração	Forma Farmacêutica	Composição
Sativex®	Oral	Spray	CBD e THC a partir do extrato bruto da <i>Cannabis</i>
Cesamet®	Oral	Cápsula	Nabilona (canabinóide sintético semelhante ao THC)
Canabidiol Prati-Donaduzzi	Oral	Solução	Fitofármaco (origem vegetal) CBD e THC
Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Mantecorp Farmasa	Oral	Suspensão	Extrato da <i>Cannabis sativa</i> CBD e THC

Toxicidade

Apesar de possuir ação terapêutica, o uso da *Cannabis* produz, como todo medicamento, seja ele fitoterápico ou sintético, efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns relatados em humanos são cansaço, náusea, sonolência, sedação, diarreia e hepatotoxicidade. Comparado às outras classes de medicamentos como opióides e AINEs, utilizadas para dor, os medicamentos a *Cannabis* ainda apresentam baixos efeitos adversos, sendo ponto de atenção o tempo determinado para duração do tratamento, pois os sintomas podem acarretar com mais frequência quando o tratamento se torna prolongado (HUESTIS et al., 2019).

***Cannabis sativa* e aspectos legais**

O cultivo, comercialização e uso da *Cannabis sativa* é proibido em grande parte dos países devido à sua ação no SNC. No cenário atual, alguns países legalizaram seu uso medicinal, entre eles Austrália, Brasil, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Israel, Holanda, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos da América. Nos EUA, seu uso medicinal foi legalizado em 29 estados, sendo o estado da Califórnia um dos pioneiros. Recentemente, seu uso medicinal também foi legalizado em alguns países da América Latina e Caribe. O Brasil vem se atualizando conforme as necessidades legislativas que abrangem o uso, a importação e a plantação da *Cannabis* para uso medicinal (BARATTA et al., 2022).

A Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) oferece um conjunto de normas que regulam o produto. A portaria 344/1998, a *Cannabis sativa* figurava na lista de substâncias proscritas na lista “E” e seus derivados. A partir do disposto na RDC 473 de 24 de Fevereiro de 2021, a *Cannabis sativa* passou a integrar a lista “B1”, que se refere à medicamentos que possuem substâncias psicotrópicas.

Normativas mais recentes, tratam o produto como uma matéria-prima terapêutica. Dentre elas destacam-se a RDC 327/2019, que trata da importação de insumos para fins medicinais, RDC 660/2022 que libera a importação de produtos derivados de *Cannabis*, RDC 657/2022 que dispõe das Boas Práticas de Farmácia (BPF) para Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e da RDC 658/2022, que implementa nos manuais das Boas Práticas de Farmácia à Medicamentos derivados da *Cannabis*. O quadro 1 apresenta o resumo destas normas.

Quadro 1. Normas que regulam a produção, comercialização e dispensação de produtos a base de *Cannabis sativa*

Legislação	Diretriz da RDC	Aspecto Farmacêutico
RDC N° 327 de 09 de Dezembro de 2019	Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos	Escrituração da movimentação dos produtos de <i>Cannabis</i> em farmácias sem manipulação ou drogarias no SNGPC (Art. 54)

	de <i>Cannabis</i> para fins medicinais	
RE N° 680 de 20 de Fevereiro de 2020	Regulamenta a atuação do Farmacêutico em medicamentos e produtos à base de <i>Cannabis</i> .	Dispensação dos medicamentos e produtos de <i>Cannabis</i> deve ser feita, exclusivamente, por profissional farmacêutico (art. 3º)
RDC N° 473, de 24 de Fevereiro de 2021	Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.	Controles referentes a esta lista os Produtos de <i>Cannabis</i> regularizados nos termos da RDC nº 327/2019, os quais estão sujeitos aos controles estabelecidos pelos adendos 2 da Lista "B1" sujeitos a controles produtos que possuam formulação derivados de <i>Cannabis sativa</i> , em concentração de no máximo 30 mg de THC/mL e 30 mg de canabidiol/mL
RDC N° 660 de 30 de Março de 2022	Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de <i>Cannabis</i> , por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.	Permissão de importação, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde, de Produto derivado de <i>Cannabis</i> (art. 3º)

Legenda: RDC: Resolução de Diretoria Colegiada; RE: Resolução Específica; SNP/PGPC: Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados; THC: tetrahydrocannabinol.

Conclusão

A ciência vem apresentando evoluções relacionadas ao estudo e pesquisa da *Cannabis sativa*. Toda essa trajetória desde aspectos relacionados à legalização do uso medicinal até a produção de medicamentos para o tratamento da dor apresenta

avanços importantes liderados pela sociedade e pela ANVISA. Os estudos demonstram o potencial terapêutico e a segurança do produto, utilizando tanto medicamentos obtidos a partir das folhas e flores da planta medicinal, até substâncias canabinóides obtidas por síntese laboratorial. Estes compostos são identificados como importantes para o tratamento da dor crônica.

Os estudos em animais demonstraram que o uso destes produtos gera alívio da hiperalgesia térmica relacionada a dor neuropática e lesão de constrição crônica. Os estudos em humanos concluíram que a *Cannabis sativa* apresentou resultados eficientes para o alívio da dor.

Dessa forma, a partir do presente estudo foi possível observar vários compostos ativos como os canabinóides, terpenos e flavonóides na *Cannabis sativa*, produto este que pode ser considerado promissor como medicamento no tratamento da dor, sendo sua eficiência e segurança respaldadas por inúmeros trabalhos já publicados.

Referências

ADHIKARY D, KULKARNI M, EL-MEZAWY A, MOBINI S, ELHITI M, GJURIC R, RAY A, POLOWICK P, SLASKI JJ, JONES MP, BHOWMIK P. Cannabis medicinal e cultura industrial de tecidos de cânhamo: status atual e potencial futuro. *Front Plant Sci*, 2021.

ALENCAR NETO, Jonatas Brito de. Análise dos mecanorreceptores e terminações nervosas livres do ligamento meniscotibial medial do joelho com imunofluorescência e microscopia confocal. 2022.

ANSELMO, Daniela Rosa Ferreira de. Uso de análise por imagem digital para quantificação de canabinóides em *Cannabis sativa*, 2019.

AVIRAM J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of cannabis-based medicines for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*, 2017.

AVELLO, Marcia et al. Potencial uso terapêutico de cannabis. *Revista médica de Chile*, v. 145, n. 3, p. 360-367, 2017.

AMIN, Md Ruhul; ALI, Declan W. Pharmacology of medical cannabis. **Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology**, p. 151-165, 2019.

BAI, Yun-Jun. Origem da *Cannabis sativa* medicinal e sua propagação precoce. *Drogas Tradicionais Chinesas e Ervas*, p. 5071-5079, 2019.

BARATTA, Francesca et al. Emulsão Oral à Base de Cannabis para Fins Médicos para Atender às Necessidades dos Pacientes: Formulação, Qualidade e Estabilidade. *Farmacêutica*, v. 14, n. 3, pág. 513, 2022.

BERWICK, Richard; FRANK, Bernhard. Otimização de medicamentos na dor aguda e crônica. **Anestesia e Medicina Intensiva**, 2022.

BILOUS, Iryna I. et al. Análise da expressão gênica focada na via de transmissão do impulso nervoso em pacientes com hipotireoidismo primário e tireoidite autoimune. 2020.

BONINI, Sara Anna et al. Cannabis sativa: Uma revisão etnofarmacológica abrangente de uma planta medicinal com uma longa história. *Journal of ethnopharmacology*, v. 227, p. 300-315, 2018.

BOYAJI, Shafik et al. O papel do canabidiol (CBD) no tratamento da dor crônica: uma avaliação das evidências atuais. **Relatórios atuais de dores e dores de cabeça**, v. 24, n. 2, pág. 1-6, 2020.

CAPTEIN, Karine Marley. Estudo de potenciais marcadores inflamatórios e fator neurotrófico derivado do cérebro na dor neuropática persistente em pacientes oncológicos, 2018.

CARVALHO, Jose Carlos Almeida. Farmacologia dos anestésicos locais. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 44, n. 1, p. 75-82, 2020.

CARVALHO, Ravena Carolina de et al. Avaliação do limiar nociceptivo de animais adultos nascidos a termo ou pré-termo submetidos a estímulo pinprick no período neonatal. 2019.

COMELLI F, GIAGNONI G, BETTONI I, COLLEONI M, COSTA B. Antihyperalgesic effect of a Cannabis sativa extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved. *Phytother Res*. 2008 Aug;22(8):1017-24.

FOROUZANFAR, Fatemeh; HOSSEINZADEH, Hossein. Ervas medicinais no tratamento da dor neuropática: uma revisão. **Jornal iraniano de ciências médicas básicas**, v. 21, n. 4, pág. 347, 2018.

FRAGOSO, Livia Dantas et al. Uso combinado do tratamento medicamentoso e terapia de Reiki em pacientes com dor no stress pós-traumático. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 9, p. e7510917807-e7510917807, 2021.

FRANZEN, Jaqueline Maisa et al. Efeito do canabidiol sobre a expressão e a reconsolidação da memória aversiva contextual em ratas: potencial mecanismo de ação no hipocampo. 2022

GALLEGO, José. **O cultivo ecológico da Cannabis**. Barcelona: Urano, 2011. 190p.

GIMENES, Amanda Brassaroto et al. O registro da dor aguda em pacientes hospitalizados. *BrJP*, v. 3, p. 245-248, 2020.

HAZZAH, Trina e cols. Cannabis na medicina veterinária: uma revisão crítica. **AHVMA**, v. 61, pág. 25 de 2020.

HEINBOCKEL T, STRAIKER A. Os canabinóides regulam o processamento sensorial nos primeiros circuitos olfativos e neurais visuais. Circuitos neurais frontais. 7 de julho de 2021.

HUESTIS, Marilyn A. et al. Efeitos adversos e toxicidade do canabidiol. **Current neuropharmacology** , v. 17, n. 10, pág. 974-989, 2019.

KACZOCHA, Martin; HAJ-DAHMANE, Samir. Mecanismos de transporte endocanabinóide no cérebro. *British Journal of Pharmacology*, v. 179, n. 17, p. 4300-4310, 2022.

LIVNE, Ofir et al. Delta-8 THC use in US adults: Sociodemographic characteristics and correlates. **Addictive behaviors**, p. 107374, 2022.

LUJÁN, Miguel Ángel; CANTACORPS, Lúcia; VALVERDE, Olga. A redução farmacológica da neurogênese hipocampal atenua os efeitos protetores do canabidiol na ingestão voluntária de cocaína. *Biologia do vício* , v. 25, n. 4, pág. e12778, 2020.

Martínez V, Iriondo De-Hond A, Borrelli F, Capasso R, Del Castillo MD, Abalo R. Canabidiol e outros canabinóides não psicoativos para prevenção e tratamento de distúrbios gastrointestinais: nutracêuticos úteis? *Int J Mol Sci*. 26 de abril de 2020.

MATIAS, Bernardo Filipe Duarte. A importância do treino propiocetivo na terapêutica da dor lombar crónica. 2022. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

MATIAS, Gabriel Ferreira Setton et al. Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 3, p. e25411326586-e25411326586, 2022.

NAPAGODA, Mayuri Tharanga et al. Um estudo etnobotânico das plantas medicinais usadas como remédios anti-inflamatórios no distrito de Gampaha, Província Ocidental, Sri Lanka. **Scientifica**, v. 2018, 2018.

OLIVEIRA JÚNIOR, José Oswaldo de; ALMEIDA, Mauro Brito de. O tratamento atual da fibromialgia. *BrJP*, v. 1, p. 255-262, 2018.

PANTOJA-RUIZ, Camila et al. Cannabis and pain: a scoping review. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 72, p. 142-151, 2022.

RABELO, Andressa Quirino. Uso terapêutico de canabinóides na esclerose múltipla. **Ensaio USF**, v. 3, n. 1, p. 12-26, 2019.

RIBEIRO, Gabriela Ramos et al. Potencial uso terapêutico dos compostos canabinóides—canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e25310413844-e25310413844, 2021.

RODRIGUES, Fabiana Passos. Uso de canabinóides para o manejo da dor crônica. *Revista Científica UMC*, v. 4, n. 3, 2019.

SPANO, Mattia e cols. Uma caracterização multimetodológica da cannabis sativa L. Inflorescências de sete cultivares dióicas cultivadas na Itália: o efeito de diferentes estágios de colheita. *Moléculas*, v. 26, n. 10, pág. 2912, 2021.

SZOK, Délia et al. Abordagens terapêuticas para dor neuropática periférica e central. **Neurologia Comportamental**, 2019.

TICK, Heather e cols. Estratégias não farmacológicas baseadas em evidências para tratamento abrangente da dor: o white paper da força-tarefa da dor do consórcio. **Explorar**, v. 14, n. 3, pág. 177-211, 2018.

VASCONCELOS, Fernando Holanda; ARAÚJO, Gessi Carvalho de. Prevalência de dor crônica no Brasil: estudo descritivo. *BrJP*, v. 1, p. 176-179, 2018.

YAM, Mun Fei et al. Vias gerais de sensação de dor e os principais neurotransmissores envolvidos na regulação da dor. *Jornal internacional de ciências moleculares*, v. 19, n. 8, pág. 2164, 2018.

ZHANG, Qingying et al. Adaptação latitudinal e percepções genéticas sobre as origens da Cannabis sativa L. **Frontiers in plant science**, v. 9, p. 1876, 2018.

CARLINI, Elisaldo Araújo. A história da maconha no Brasil. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 55, p. 314-317, 2006.

COSTA, A.F. Farmacognosia. 3.ed. Lisboa: Editora Coloust Gulbenkian, 1:90- 95, 1970.

.