UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Lucas Fonseca Carvalho Silveira

Cannabis como opção no tratamento da dor crônica: uma Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos

ARACAJU-SE
2023

Lucas Fonseca Carvalho Silveira

Cannabis como opção no tratamento da dor crônica: uma Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como parte dos requisitos para a obtenção da aprovação no curso de Medicina.

Orientadora: Prof. Dra. Vera Maria Silveira de Azevedo.

Autor: Lucas Fonseca Carvalho Silveira

Orientadora: Profa. Dra. Vera Maria Silveira de Azevedo

ARACAJU-SE

2023

Lucas Fonseca Carvalho Silveira

Cannabis como opção no tratamento da dor crônica: uma Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Vera Maria Silveira de Azevedo.

Aprovada em:_____de_____de 2023

BANCA EXAMINADORA

_____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

_____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

RESUMO

INTRODUÇÃO: A planta *Cannabis sativa sp.* é reconhecida pelos seus potenciais terapêuticos há 5.000 anos. Porém, seus princípios ativos foram descritos a partir da década de 1960, em meio ao seu contexto proibitivo formulado nesse período. Em paralelo, associado à limitação das terapias convencionais no manejo da dor crônica, a medicina baseada em evidências aponta a planta como importante ferramenta adicional para o tratamento dessa patologia. HIPÓTESE: O uso da Cannabis possui eficácia no alívio dos sintomas nos pacientes com diagnóstico de dor crônica. OBJETIVOS: revisar as evidências científicas disponíveis em literatura sobre a eficácia, segurança e tolerabilidade da *Cannabis sativa sp.* no tratamento da dor crônica. MÉTODOS: seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses 2020,* utilizou-se os termos MeSH *Cannabis* e *Chronic Pain* para realizar uma Revisão Sistemática a partir de ensaios clínicos publicados entre 2002 e 2022 em inglês e português, nas bases de dados MEDLINE/ PubMed *e TRIP Database*. Excluiu-se relatos de experiências, editoriais, estudos e séries de casos, cartas ao editor, comentários, estudos observacionais (transversais, de coorte, de caso-controle e aninhados) e revisões (narrativas, integrativas, de escopo e sistemáticas). Foram excluídos também os estudos que avaliaram dor aguda e os que utilizaram canabinoides sintéticos. Dos 48 artigos encontrados, incluiu-se 25 pelo título, 10 destes foram excluídos por inadequação ao tema, resultando em 15 artigos. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO: Identificou-se importante nível de evidência associado à eficácia, segurança e tolerância do uso da Cannabis em pacientes com dor crônica. Porém, devido à falta de uma legislação que corrobore com o desenvolvimento de ensaios clínicos, ainda é pouca a amostragem dos pacientes avaliados. Tal entrave jurídico também limita a elaboração de protocolos abrangentes, bem como o acesso ao remédio com qualidade farmacêutica. Sugere-se uma reformulação legislativa quanto ao acesso à planta, na intenção da fomentar o desenvolvimento científico, ampliando seu acesso a pacientes com dor crônica refratária às terapias convencionais.

Palavras-chave: Cannabis, Dor Crônica, Epidemia de Opioides, Fitoterapia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The plant *Cannabis sativa sp.* is known for its therapeutic potential for 5,000 years. However, its active principles were described from the 1960s, amid its prohibitive context formulated in this period. In parallel, associated with the limitation of conventional therapies in the management of chronic pain, evidence-based medicine points to the plant as an important additional tool for the treatment of this pathology. HYPOTHESIS: The use of Cannabis is effective in relieving symptoms in patients diagnosed with chronic pain. OBJECTIVES: to review the scientific evidence available in the literature on the efficacy, safety and tolerability of Cannabis sativa sp. in the treatment of chronic pain. METHODS: following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses 2020, the terms MeSH *Cannabis* and *Chronic Pain* were used to perform a Systematic Review from clinical trials published between 2002 and 2022 in English and Portuguese, in the MEDLINE/PubMed and TRIP Databases. Experience reports, editorials, studies and case series, letters to the editor, comments, observational studies (cross-sectional, cohort, case-control and nested) and reviews (narrative, integrative, scope and systematic) were excluded. Studies evaluating acute pain and those using synthetic cannabinoids were also excluded. Of the 48 articles found, 25 were included by the title, 10 of these were excluded due to inadequacy to the theme, resulting in 15 articles. DISCUSSION AND CONCLUSION: An important level of evidence associated with the efficacy, safety and tolerance of cannabis use in patients with chronic pain was identified. However, due to the lack of legislation that corroborates the development of clinical trials, there is still little sample of patients evaluated. This legal obstacle also limits the elaboration of comprehensive protocols, as well as access to pharmaceutical-quality medicines. It is suggested a legislative reformulation regarding access to the plant, with the intention of fostering scientific development, expanding its access to patients with chronic pain refractory to conventional therapies.

Keywords: Cannabis, Chronic Pain, Opioid Epidemic, Phytotherapy**.**

LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG	2-Araquidonoil-Glicerol
AEA	Araquidonoiletalonamina
CB1	Canabinoide Tipo 1
CB2	Canabinoide Tipo 2
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido Canabinólico
CBG	Canabigerol
CBN	Canabinol
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
EC	Ensaios Clínicos
EUA	Estados Unidos da América
FAAH	Hidrolase de Amida de Ácido Graxo
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
IASP	*International Association for the Study of Pain*
MAGL	Monoacilglicerol Lipase
MBE	Medicina Baseada em Evidência
MA	Meta-Ana
ME	Medula Espinhal
NAT	N-aciltransferase
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
PLC	Fosfolipase C
PA1	Fosfolipase A1
RS	Revisão Sistemática
SEC	Sistema Endocanabinoide
SNC	Sistema Nervoso Central
THC	Tetraidrocanabinol

THCA	Ácido Tetrahidrocanabinólico
TRP	Receptor de Potencial Transitório
TRPV	Receptor de Capsaicina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 9

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 11

***2.1. Cannabis sativa sp.* 11**

2.2. Sistema Endocanabinoide 27

2.3. Estudo da Dor 33

2.4. Sistema Endocanabinoide e Dor 41

3. HIPÓTESES 45

4. OBJETIVOS 45

5. MÉTODOS 45

6. RESULTADOS 46

7. DISCUSSÃO 51

8. CONCLUSÃO 52

REFERÊNCIAS 54

1. INTRODUÇÃO

A dor é um fenômeno que acompanha as sociedades desde os seus primórdios, sendo um problema que interfere na qualidade de vida e no curso de doenças de diversos seres humanos. Várias áreas do saber (filosofia, medicina, antropologia, etc.) se questionam sobre o real significado da dor. É difícil encontrar um conceito comum, já que se trata de uma sensação subjetiva extremamente pessoal, apesar de possuir significados muitas vezes compartilhados. Isso nos faz refletir sobre a necessidade de uma terapêutica individualizada, com uma abordagem centrada no paciente (BOURKE, 2017).

Tão antigos quanto os registros sobre a dor, são os sobre os efeitos terapêuticos da planta *Cannabis sativa sp.*, conhecida como maconha. A primeira farmacopeia escrita na história das civilizações, com relatos de cerca de 5.000 anos atrás, já trazia indicações terapêuticas do uso dessa planta para patologias como malária, asma, dor, dentre diversas outras (HOU, 1977).

Curiosamente, apenas em meados dos anos 1960, a humanidade se voltou para a aplicação do método científico no estudo dessa planta de uso milenar, quando então foi descoberto o seu mais importante princípio ativo: o fitocanabinoide Δ9-tetraidrocanabinol (Δ9-THC) (GAONI & MECHOULAM, 1964). Desde então, a ciência veio avançando na exploração dos seus mecanismos de ação no corpo humano, até culminar na descoberta do Sistema Endocanabinoide. Este é conhecido como um complexo sistema de sinalização retrógrada com importante participação modulatória nas vias responsáveis pela transdução, transmissão, modulação e percepção da dor. Hoje já se conhece inclusive as substâncias produzidas pelo organismo humano que possuem mecanismo de ação similar ao Δ9-THC presente na maconha: a Araquidonoiletanolamina (Anandamida) e o 2-Araquidonoilglicerol (2-AG) (MALDONADO et al., 2016).

As estratégias convencionais de tratamento e controle da dor crônica estão concentradas basicamente no uso de opioides, medicamentos responsáveis por uma gama de efeitos colaterais associados à resistência do organismo do paciente, sendo necessário um aumento gradual de dose para a manutenção do efeito terapêutico. Além disso, a intensa prescrição dessa classe de fármacos em todo o mundo tem sido associada ao rápido e intenso aumento nos casos de abuso, overdose e óbito (*opioid crisis*) (BLUM et al., 2018).

Vemos então na planta *Cannabis sativa sp.* uma alternativa potencial no tratamento da dor crônica. Os estudos mais recentes mostram inclusive seu uso associado aos opioides, sendo necessárias menores concentrações destes na obtenção de respostas terapêuticas otimizadas. Isso traz à tona a possibilidade de terapias com menores riscos de efeitos colaterais, abuso e overdose. (MALDONADO et al., 2016). Dessa maneira, é necessário a fomentação do desenvolvimento científico desse importante fitoterápico, visando sua incorporação em protocolos para o tratamento da dor crônica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Cannabis sativa sp.

2.1.1. Origem Histórica

Conhecida como maconha, ganja, marijuana, Kunk, soltinha, dentre outros nomes, a planta *Cannabis sativa sp.* possui uma história de longa data com as civilizações humanas. Seus primeiros registros são anteriores à Era Cristã, sendo considerada uma das primeiras plantas domesticadas pela humanidade. A evidência arqueológica mais antiga do uso antrópico da maconha foi encontrada em um sítio arqueológico na China, onde as fibras da planta datavam de 4.000 anos antes de Cristo. Os registros históricos apontam que suas fibras eram utilizadas como tecidos, papiros e cordas para redes de pesca e embarcações. Porém, não somente para estes fins é que temos conhecimento, mas também para fins terapêuticos (LI HL, 1974).

O primeiro registro da Cannabis como fitoterápico provém da mais antiga farmacopeia escrita, a *Pen-ts'ao ching*, elaborada no primeiro século da nossa era. Ela consiste em um compilado de conhecimentos propagados pela tradição oral chinesa, com registros de indicações que datam de 2.700 antes de Cristo. O imperador da China nessa época, Shen-Nung, prescrevia a maconha para os súditos que sofriam com dor reumática, constipação intestinal, patologias do trato reprodutivo feminino, malária, dentre outras doenças (HOU, 1977).

Imagem 1: Registro do Imperador chinês Shen-Nung junto à planta da maconha.

Fonte: CHENKUS, A. (2019)

Em outras civilizações orientais, como na Índia, também possuímos relatos sobre o uso da *Cannabis*, atrelando religião e medicina. Segundo Mikuriya (1969), o uso da planta nessa região teve início por volta de 1.000 antes de Cristo. Ela era utilizada com inúmeras finalidades medicinais: como analgésico (nas condições de neuralgia, cefaleia e odontalgia), anticonvulsivante (epilepsia, tetania, hidrofobia), hipnótico, sedativo (ansiedade, mania, histeria), anestésico, anti-inflamatório (reumatismo e outras condições inflamatórias), antibiótico (uso tópico em infecções dérmicas, erisipela e tuberculose), antiparasitário (infecções helmínticas), antiespasmódico (cólica abdominal, diarreia), digestivo e estimulante do apetite, diurético, afrodisíaco, antitussígeno e expectorante (bronquite e asma).

A medicina ocidental também se encarregou de utilizar os conhecimentos adquiridos com os povos orientais. É o que podemos observar ao ler o artigo de 40 páginas do médico Irlandês William Brooke O'Shaughnessy (responsável também pela descoberta da terapia de infusão de soluções eletrolíticas por via endovenosa), publicado em 1839, quando o mesmo relatou suas vivências na Índia, ao servir em uma expedição junto do exército britânico. No artigo, o médico fala sobre os incríveis potenciais terapêuticos dessa planta difundida entre os povos orientais, trazendo uma grande esperança como tratamento a ser implantado na Europa, continente que

possuía à época apenas informações limitadas sobre os riscos potenciais associados à intoxicação com a Cannabis.

O cientista Shaughnessy, ainda em sua estadia em Calcutá (Índia), estudou toda a farmacopeia disponível e aprofundou sua prática clínica com os médicos Hindus, para em seguida iniciar os experimentos com animais. Foi então que, ao testar todas as preparações de maconha disponíveis nos mesmos, confirmou a sua segurança terapêutica. Ele seguiu para os experimentos controlados em humanos, atestando a eficácia na analgesia e espasticidade de condições osteoarticulares inflamatórias, denominadas à época como “reumatismo”. Também conseguiu comprovar a eficácia para tetania e hidrofobia, considerando ainda a planta como um importante adjuvante no tratamento da dor e da ansiedade. O caso mais famoso da sua descoberta clínica foi quando conseguiu cessar por completo as crises convulsivas de um bebê de 40 dias diagnosticado com epilepsia refratária, ao aplicar a nebulização de *haxixe* (concentrado da resina do fruto da maconha) (SHAUGHNESSY, 1842).

Os anos se passaram desde a chegada da terapia revolucionária ao Ocidente, gerando cada vez mais interesse científico na busca de potenciais terapêuticos para as condições patológicas presentes na sociedade do século XIX. A relevância do tema foi tão forte que, em 1860, ocorreu a primeira conferência sobre a Cannabis, organizada pela Sociedade Médica do Estado de Ohio, na América do Norte (GRINSPOON, 1971). Desde então, o uso da planta começou a sofrer influência de líderes de estado que, em busca de um controle social e racial, começaram a utilizá-la de acordo com seus interesses mais sórdidos, desperdiçando o seu potencial benéfico por quase um século e gerando uma guerra que vitimiza as populações mais vulneráveis da nossa sociedade até hoje.

2.1.2. Proibição da Maconha como Ferramenta de Dominação Social

Algo curioso começa a surgir quando aprofundamos o estudo sobre a maconha. Afinal, com tantos potenciais terapêuticos e com um uso atrelado às sociedades humanas tão antigo que data de antes de Cristo, por que nos últimos anos ela passou a ser demonizada e classificada como uma “droga” tão perigosa quanto o crack e a cocaína? Para entendermos essa transição, é necessário

avaliarmos os contextos que pairam sobre a nova ordem mundial construída na transição do século XIX para o XX.

O conceito de “entorpecente” é algo recente, que remonta há pelos menos 100 anos. Sua origem parte dos poderes estatais dos Estados Unidos da América que, em 1919, instituem a famosa “Lei Seca”. Ela consistia na proibição da produção, do uso e da comercialização do álcool, partindo-se do pressuposto de que ele seria o motivador da crise a qual o país estava passando. Porém, segundo Domenico Losurdo (2021), tecendo-se uma análise antropológica e social a partir de dados históricos, hoje sabemos que esta lei foi uma ferramenta estatal para poder criminalizar grupos étnicos específicos: imigrantes irlandeses e italianos. As forças de segurança buscavam uma justificativa para diminuir a entrada desses imigrantes que poderiam contaminar a raça ariana estadunidense (as estratégias de limpeza racial praticadas nos EUA foram inclusive tomadas como exemplo pelos líderes alemães na construção da ideologia nazista). Dessa maneira, mais uma vez temos um exemplo em que a lei não serviu para organizar a sociedade, mas sim para ser usada como uma ferramenta de repressão social.

Imagem 2: Al Capone, o maior traficante de álcool durante a época da Lei Seca.

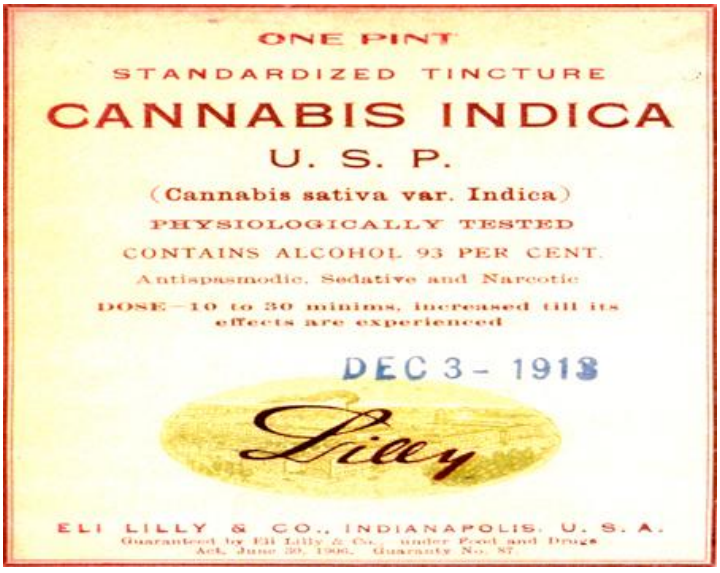
Fonte: https://www.thedailybeast.com/how-prohibition-made-al-capone-an-inadvertent-hero.

A “Lei Seca” foi um insucesso em todos os sentidos. Primeiro, por ter permitido que grandes grupos de narcotráfico – dominados em sua maioria pelo famoso traficante Al Capone – tomassem conta de todo o capital envolvido no comércio e produção do álcool, o que gerou um poder paralelo que dominava

grande parte dos EUA. Isso onerou o estado com vultosas quantias destinadas ao combate do crime organizado e ao reparo da violência social instaurada por tal proibição. Além disso, acabou por trazer à tona o consumo de outras substâncias como alternativa ao uso recreativo do álcool, como foi o caso da maconha, que agora passou a ser utilizada pela sociedade puritana norte-americana (LUNARDON, 2015).

À essa época, a cannabis tinha suas fibras usadas como parte quase total da produção de tecidos, sapatos, navios e outros itens manufaturados e industriais. Seu uso medicinal também já era bastante difundido, sendo vendida em todas as "boticas" (farmácias) da época como indicação para analgesia, náuseas, ansiedade, estimulante do apetite, dentre diversas outras condições. Porém, como uma das consequências da "Lei Seca", o consumo de maconha recreativa cresceu bastante na sociedade tradicional dos EUA, o que a aproximou das principais etnias usuárias da planta na época: imigrantes latinos e negros (MARCOMINI, 2016).

Imagem 3: propaganda representando a posologia da canabis em 1913, nos EUA.



Fonte: www.atrainceu.com/content/6-dosage-and-administration-medical-cannabis.

Começou-se uma repressão a mando do estado na tentativa de desvincular a população norte-americana dos grupos minoritários, culminando em 1937 na promulgação do *Marijuana Tax Act* pelo governo dos EUA. Essa lei instaurava a tributação da comercialização da maconha, visando reduzir seu consumo. Porém, pensando-se por um viés *Foucaultiano*, percebemos que na verdade ela foi uma

ferramenta jurídica com intenção de criminalizar as populações imigrantes malvistas pela sociedade (SILVA, 2009).

Ao criminalizar o hábito do consumo recreativo da cannabis por esses povos, mascarava-se então uma prerrogativa anti-imigração por parte do governo. Teve início também a campanha de propagação de notícias falsas sobre a associação do uso da erva com a prática de crimes violentos, como abusos sexuais e violência contra policiais, mitos que perduram até os dias de hoje. Naquele momento, inclusive, a Associação Americana de Medicina se posicionou contra essa lei, alegando que os potenciais terapêuticos da Cannabis eram imprescindíveis à saúde pública e não traziam malefícios, como estava sendo divulgado pelo governo. Mas a lei manteve-se em vigor, indo de encontro ao posicionamento do maior órgão de saúde da sociedade norte-americana à época. Ainda na década de 30, para aumentar a ênfase no combate à maconha e às populações marginalizadas, foi criado o Departamento de Narcóticos, que amplifica a disseminação de campanhas com estudos científicos caluniosos e sem embasamento (MUSTO, 1972).

Com a expansão do neoimperialismo norte-americano em seu ápice, todas as nações começam a ser influenciados pelos seus costumes (“*American Way of Life*”), adotando conceitos equivocados sobre a maconha e outras drogas psicoativas. O Brasil não foi diferente, pois, diretamente influenciado pelos EUA, seguiu as tendências da criminalização e se alinhou à questão proibicionista, o que culminou na criação das primeiras leis antidrogas em nosso país. Até então o uso medicinal da maconha no Brasil era bastante difundido, como podemos observar nos encartes e propagandas da Imagem 4, que datam de antes de 1900 (SILVA, 2009).

Imagem 4: Cigarros comercializados no século XIX e XX no Brasil.

Fonte: www.smokebuddies.com.br/maconha-era-vendida-como-medicamento-antes-de-ser-criminalizada..

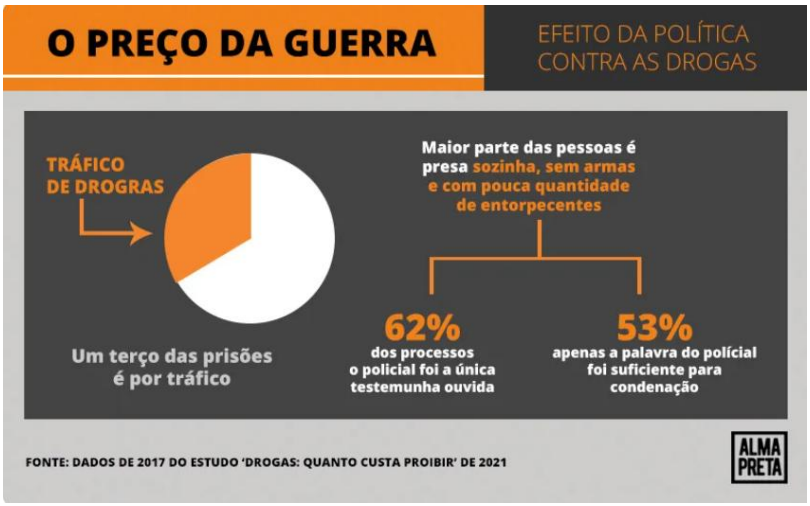
No contexto de Guerra Fria na década de 70, com Richard Nixon no governo, os EUA intensificaram o combate ao comércio e ao consumo de substâncias narcóticas. As leis e os tratados internacionais tornaram-se mais severos, pautados na famosa “Guerra às Drogas”, visando eliminar por completo o acesso das pessoas às substâncias psicoativas. Desde então, vemos acontecer mais uma vez a nefasta consequência do proibicionismo: aumento no número de usuários, fortalecimento do crime organizado, amplificação exponencial da violência policial contra favelas e periferias e corrupção de agentes estatais na formação de grandes mercados ilegais (MUSTO, 1972).

O fracasso da “Guerra à Drogas” comprova-se através do montante de mais de 1 trilhão de dólares gastos nos Estados Unidos da América, sem uma correspondente redução do comércio de drogas ou dos relatos de overdoses (no caso de substâncias como cocaína, benzodiazepínicos e derivados do ópio). O governo norte-americano também multiplicou sua população carcerária, passando de 40 mil presos por crimes relacionados a drogas, em 1980, para mais de meio milhão, em 2016. Há também nesses meandros um forte *lobby* entre o financiamento de caríssimos presídios através de verbas federais, um costume muito comum adotado pelo poder público norte-americano, e a limpeza étnica das populações periféricas, através do encarceramento em massa (MARCOMINI, 2016).

O cenário no Brasil não poderia ser diferente. Ao seguir os ditames dessa guerra, nosso país passou por uma transição bastante similar à dos EUA entre o período de 1980 a até os dias atuais. Os dados do “Mapa da Violência 2013: homicídio e juventude no Brasil” produzido por Waiselfisz (2013) mostram que, ao longo dessas quatro últimas décadas, o homicídio de pessoas menores de 18 anos

cresceu 326,1%. Entre 2002 e 2010, dos 467,7 mil homicídios registrados, 307,6 mil (66%) foram de pessoas negras. O perfil da nossa população carcerária também seguiu um caminho tenebroso, ocorrendo um aumento de quatro vezes no número de prisões nos últimos vinte anos, gerando o montante de mais de meio milhão de presos, sendo que quase um terço destes responde por crime de tráfico de drogas (KARAM, 2013).

Imagem 5: perfil social das prisões no Brasil.

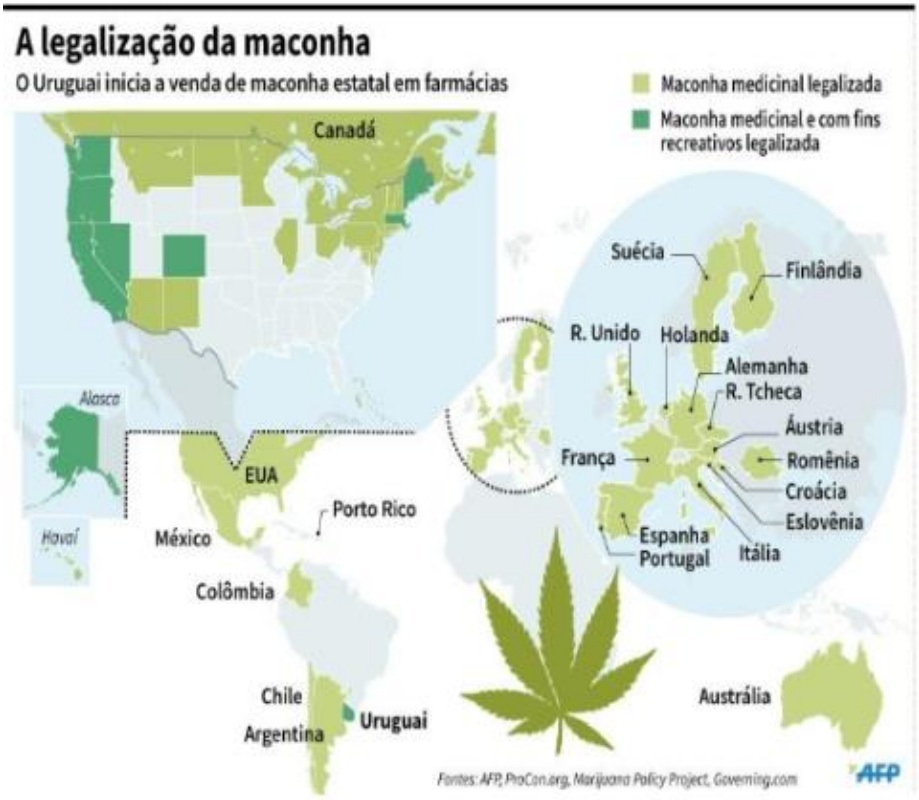


Fonte: PRETA, A. 2021.

No contexto atual, apesar de o Brasil manter uma legislação extremamente rigorosa para o uso da maconha para fins medicinais, os paradigmas mundiais acerca da proibição para seus diversos fins, sejam terapêuticos ou recreativos, vêm passando por transições progressistas. Temos observado um renascimento dos interesses científicos para as indicações do uso medicinal, seja pela ineficácia de grande parte dos fármacos alopáticos nas patologias tradicionais, seja pelo surgimento de novas condições patológicas que carecem de uma terapêutica eficiente já conhecida. Esse renascimento científico levou países da Europa, da América Latina e alguns estados dos EUA a revisarem toda sua legislação envolvendo a produção, a comercialização e o consumo da planta. Assim, o meio científico vem utilizando de métodos de investigação refinados para aprofundar

ainda mais o conhecimento existente sobre essa planta, que está atrelada à humanidade há pelo menos seis mil anos (DARGOT, 2019).

Imagem 6: mapa da legalização da maconha no mundo.



Fonte: DARGOT, 2019.

2.1.3. Farmacobotânica

A Farmacobotânica consiste no estudo das características morfológicas e estruturais de representantes do reino vegetal que possuem interesse farmacológico, farmacotécnico ou toxicológico. Essa área possui um importante potencial no contexto médico, já que uma boa parte dos remédios produzidos são derivados

diretos de plantas ou são compostos sintéticos que buscam mimetizar substâncias presentes nas mesmas, que outrora já foram utilizadas como terapia (GREEN, 2005).

2.1.3.1. Nomenclatura

A planta da maconha foi pela primeira vez batizada taxonomicamente em 1753, pelo famoso biólogo Carl Linnaeus (Lineu). Ao perceber uma certa regularidade nas características fenotípicas de plantas desse tipo, ele decidiu classificá-las como *Cannabis sativa L.*, cuja etimologia vem do neobabilônico *qunnabu* ("produzir fumaça"), e a última letra "L" representa a inicial do seu sobrenome, Lineu. Ainda nesse século, em 1785, outro famoso biólogo, Jean-Baptiste Lamarck, percebeu que em certas regiões da Índia havia outros tipos de plantas similares à *Cannabis sativa L*, mas com características físicas e efeitos distintos da então planta nomeada por Lineu. Lamarck propôs uma classificação para esse novo grupo de plantas, batizando-as de *Cannabis indica Lam*. Foi também observado um terceiro padrão específico de plantas de maconha, catalogado pelo botânico Russo D. E. Janischevsky. Ele observou que um tipo de erva bastante similar à *Cannabis sativa L.*, porém mais compacta e densa, conseguia prosperar nos gélidos terrenos da Sibéria e em outras regiões frias do continente europeu. Esse novo grupo foi nomeado de *Cannabis ruderalis* (WATTS, 2006).

A maconha representa um importante fitoterápico e, assim como tal, possui classificação científica. Small e Cronquist (1976) categorizaram taxonomicamente a planta de acordo com tabela 1:

Quadro 1: classificação científica da maconha.

REINO	PLANTAE
DIVISÃO	MAGNOLIOPHYTA
CLASSE	MAGNOLIOPSIDA
ORDEM	ROSALES
FAMÍLIA	CANIBACEAE
GÊNERO	ANGIOSPERMA – *Cannabis L*
ESPÉCIE	*Cannabis sativa L*
SUBESPÉCIE	*sativa, indica, ruderalis*

Fonte: Adaptada de SMALL & CRONQUIST, 1976.

Cada subespécie (*sativa, indica* ou *ruderalis*) possui características intrínsecas. A *Cannabis sativa sativa* é nativa de regiões equatoriais do planeta, como a Floresta Amazônica, possuindo ciclos de vida longos de cerca de 6 meses a

um ano. Possui elevadas taxas de crescimento vertical, podendo chegar a até cinco metros de altura. Seu efeito psicoativo é mais euforizante e energético. A *Cannabis sativa indica* é mais adaptada a regiões temperadas, nos países que possuem as estações do ano bem definidas, como a região central dos EUA e grande parte dos países da Europa. Conclui ciclos de vida curtos de até 3 meses, possuindo estaturas médias de no máximo um metro e meio, contando com maior concentração de fitocomponentes por peso seco, gerando efeitos psicoativos mais sedativos e tranquilizantes. Já a subespécie *ruderalis* pode ser encontrada em climas extremos, como as geleiras da Sibéria ou os altos picos do Himalaia. Ela possui o ciclo de vida mais rápido de todas as subespécies, visto que suas regiões de origem apresentam poucos meses com incidência solar e temperaturas viáveis ao seu cultivo, tornando-a uma planta rápida e compacta, apresentando a menor produção de compostos ativos dentre todas as subespécies. Por essa razão, ela foi historicamente mais aproveitada para a produção de fibras e tecidos, enquanto a *sativa* e a *indica* tiveram maior aproveitamento no uso medicinal (GREEN, 2005).

2.1.3.2. Quimiotipos

Com a evolução da ciência e da busca por aprimoramentos genéticos, a maconha passou por cruzas entre suas diferentes subespécies, na busca antrópica por preservar as melhores características de cada uma delas. Por exemplo, a depender da finalidade, podemos numa hibridização manter o perfil euforizante dos compostos produzidos pela subespécie *sativa* associado à elevada velocidade no ciclo de vida da *indica*, o que gera quimiotipos (subespécies) específicos (GREEN, 2005).

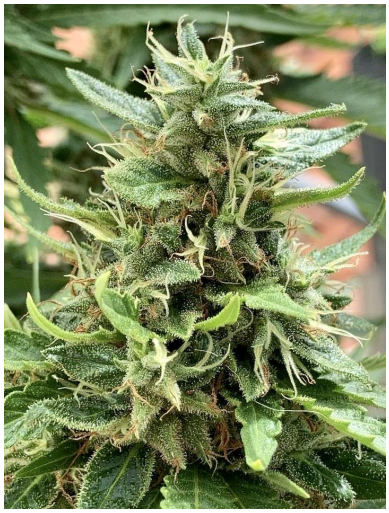
Existem cerca de 3.500 diferentes quimiotipos catalogados, onde cada um apresenta características intrínsecas também na concentração dos seus compostos químicos, trazendo a cada planta um potencial terapêutico único. Para aumentar ainda mais a complexidade da terapia com Cannabis, foi observado que quimiotipos idênticos podem gerar compostos químicos em diferentes proporções, a depender das condições ambientais de cultivo. Ou seja, duas plantas iguais produzem proporções diferentes de substâncias químicas se cultivadas em regiões diferentes. Isso justifica a necessidade de um tratamento individualizado para cada paciente, pois os compostos presentes em um quimiotipo específico podem ter importante

eficácia terapêutica em um determinado caso, enquanto que em outro podem não apresentar o sucesso esperado, como foi observado por Russo (2019).

2.1.3.3. Princípios Ativos

A maconha é uma planta angiosperma dioica, expressando-se na forma de macho, fêmea e hermafrodita. Porém, a maior concentração de substâncias com propriedades terapêuticas está nas plantas fêmeas, mais especificamente nos frutos produzidos ao final da sua fase reprodutiva. Apesar de ter sido difundido por muito tempo que eram das flores que se extraiam os fitocompostos, foi comprovado por Riboulet-Zemouli (2020) que, de acordo com as características biológicas, na verdade o que utilizamos são os frutos partenocárpicos da planta.

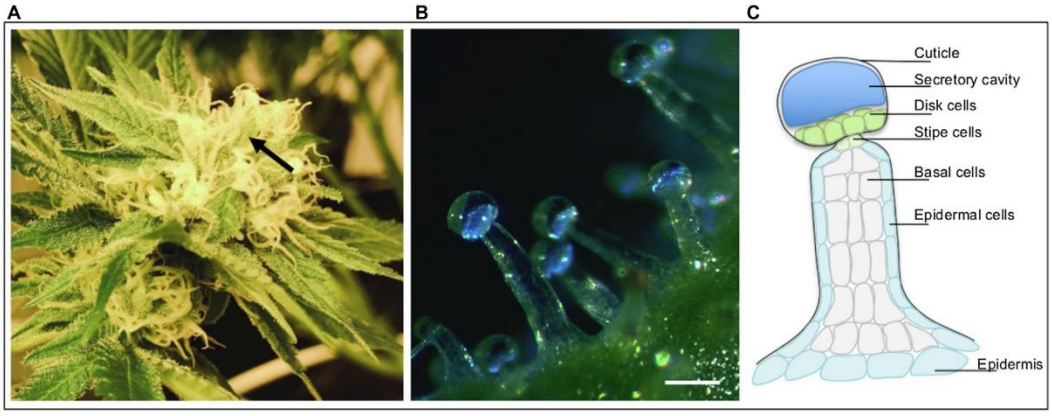
Imagem 7: Fruto partenocárpico da planta fêmea da Maconha.



Fonte: Autor (2021).

Na camada cuticular dos frutos existem glândulas secretoras, com tamanhos que vão de 10 a 100 microns, chamadas de tricomas. Como mecanismo de defesa a fatores ambientais de estresse, como desidratação e radiação solar, essas estruturas produzem cerca de 1.500 substâncias diferentes, algumas delas comuns a outras classes de plantas – como terpenos, flavonoides, taninos e açúcares. Produzem também outras substâncias específicas da própria maconha, como é o caso dos cerca de 179 diferentes tipos de canabinoides. Há diversas outras plantas na natureza que produzem canabinoides, porém em concentrações muito menores do que a maconha, de acordo com Tanney (2021).

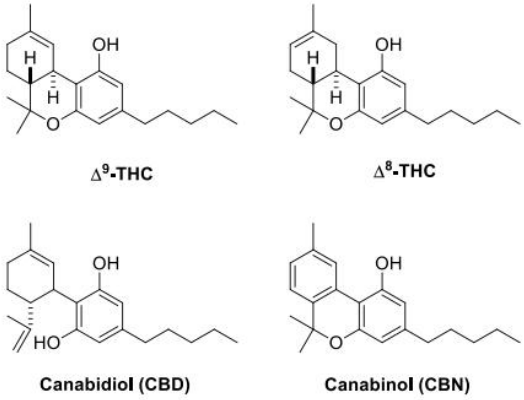
Imagem 8: A – Local de maior concentração de tricomas; B – tricoma (glândula) em lente de aumento; C – partes do tricoma.



Fonte: TANNEY, 2021.

O termo canabinoide é utilizado para representar os compostos que possuem em sua composição química 21 átomos de carbono, formados por três anéis: cicloexeno (anel A), tetraidropirano (anel B) e benzeno (anel C). Como são produzidos pela planta, eles recebem o préfixo “fito”, sendo descritos como fitocanabinoides. Dentre os 179 diferentes tipos, os mais abundantes são o Δ9-tetraidrocanabinol (Δ9-THC), o Δ8-tetraidrocanabinol (Δ8-THC), o Canabinol (CBN) e o Canabidiol (CBD). Todos os fitocanabinoides produzidos pela planta se originam de um composto comum, o Canabigerol (CBG), que também possui aplicações terapêuticas. O composto famoso por gerar efeitos psicoativos é o Δ9-THC. Já o CBD vem ficando cada vez mais conhecido por também possuir efeitos terapêuticos, só que sem produzir colaterais alteradores de consciência, o que facilita o seu manejo terapêutico (SOUZA, 2017).

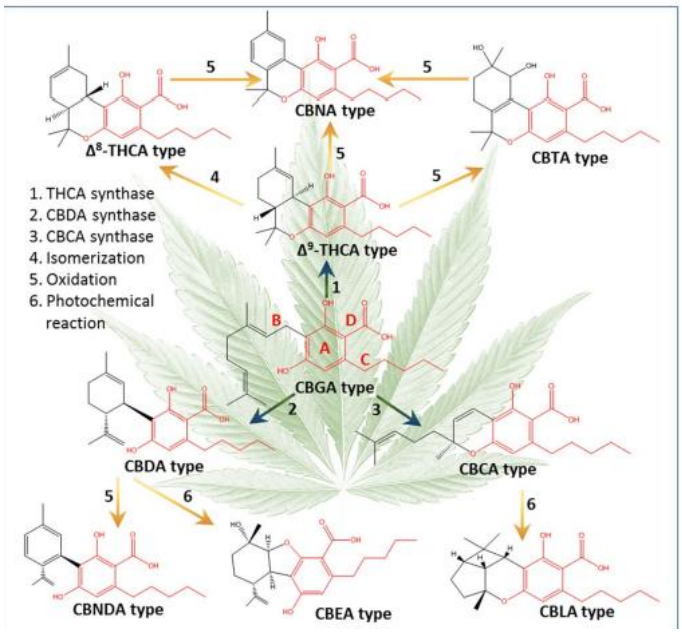
Imagem 9: fitocanabinoides mais estudados na literatura científica.



Fonte: SOUZA, 2017.

Os fitocanabinoides estão presentes na planta *in natura* na forma de ácidos carboxílicos: Ácido Δ9-Tetrahidrocanabinólico (Δ9-THCA), Ácido Canabidiólico (CBDA), etc. Em sua forma ácida, o Δ9-THCA não possui efeito psicoativo. Após a oxidação pela reação com a luz e o calor (descarboxilação), essas formas ácidas vão perdendo o grupamento carboxílico e se transformam nas formas neutras. Na preparação dos medicamentos à base da planta, são realizados processos de extração que visam obter o fitocanabinoides específicos para cada indicação terapêutica, seja na forma ácida ou na descarboxilada (BERMAN, 2018).

Imagem 10: Síntese dos fitocanabinoides na planta.



Fonte: BERMAN, 2018.

O desenvolvimento de produtos à base de Cannabis está avançado ao ponto de já existirem técnicas de purificação de extratos completos em compostos isolados, à base de um único fitocanabinoide (somente Δ9-THC ou CBD). Esses processos de purificação, além de onerarem financeiramente o fitofármaco, não reproduzem todo o potencial terapêutico esperado. Isso ocorre porque, como foi provado por Ben-Shabat e colaboradores (1998), o uso do remédio à base da planta completa (com todos os seus fitocanabinoides, terpenos, etc.) possui uma eficácia superior quando comparado aos compostos isolados. O "Efeito Comitiva" ("*Entourage effect*") proposto pelos pesquisadores infere que os componentes da planta possuem efeitos sinérgicos, necessitando-se de menores doses de extrato para se atingir a eficácia terapêutica desejada, além de gerarem menor tolerância. Foi mostrado que certos receptores do corpo humano aumentam sua afinidade aos fitocanabinoides quando na presença de terpenos e flavonoides específicos da planta.

Imagem 11: custo elevado do extrato isolado de CBD.

Fonte: www.pratidonaduzzi.com.br/canabidiol.

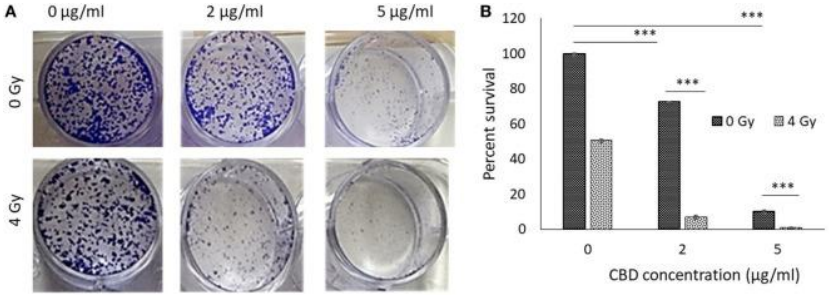
2.1.3.4. Indicações Terapêuticas

Com a evolução do método científico e da Medicina Baseada em Evidência (MBE), intensificou-se a busca pela comprovação das indicações milenares do uso da maconha como medicamento. Os estudos mais recentes mostram que a maconha pode ser uma ferramenta valiosa no tratamento de diversas enfermidades.

Como exemplo das especialidades que vêm se beneficiando com o uso da planta, temos a oncologia. No estudo de Yasmin-Karim et al. (2018) foi avaliado *in*

vitro e *in vivo* a eficácia de fitocanabinoides atrelados à radioterapia no tratamento para determinados tipos de câncer de pâncreas e de pulmão. Os resultados revelaram que o uso associado das duas terapias gerou um aumento na destruição das células tumorais, quando comparadas a uma ou a outra isoladas. Na Imagem 12 é observado a diminuição da concentração de células tumorais *in vitro* à medida que se aumentam as doses de fitocanabinoides e de radiação. Outras revisões também mostraram resultados semelhantes na atividade antitumoral dos compostos derivados da *Cannabis* (VELASCO et al., 2012).

Imagem 12: A – comparação da quantidade de células tumorais em diferentes concentrações de fitocanabinoides e de Gy (Gray – unidade de radiação absorvida); B – quantidade de células tumorais vivas após diferentes combinações de tratamento.



Fonte: YASMIN-KARIM, 2018.

O tratamento de doenças psíquicas também possui estudos representativos com relevante eficácia. Já foi observado indicação para transtornos de ansiedade e humor, Transtorno de Estresse Pós Traumático, diversos tipos de fobias, dentre outros. A pesquisa de Kamal et al. (2018) buscou testar extratos de diferentes quimiotipos em um grupo de pacientes diagnosticados com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Os resultados foram interpretados através do uso de escore que avaliava os níveis de alívio dos sintomas como 0, nenhum alívio, e 10, alívio total. Observou-se escore médio entre o grupo de 8,03, demonstrando-se elevado nível de evidência.

Existem evidências de uso da planta em patologias de outros sistemas orgânicos, como no glaucoma (KAUFMAN, 1998), na Doença de Chron (KAFIL, 2018), nas patologias associadas ao HIV (ABRAMS, 2003), nas inflamações

dérmicas (SCHEAU, 2020), na dor oncológica (JOHNSON, 2010) e em uma infinidade de outras condições clínicas.

2.2. Sistema Endocanabinoide

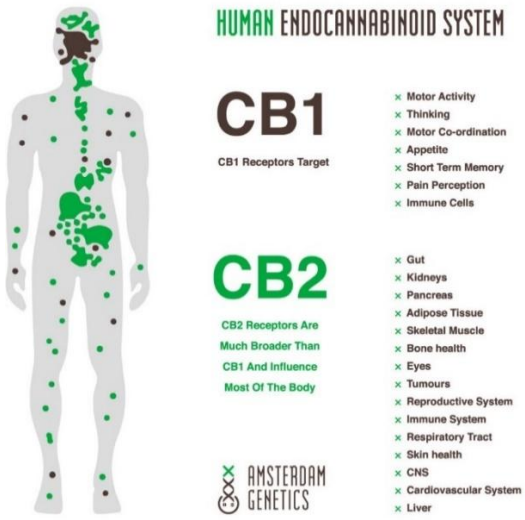
Quando o corpo humano reage a uma substância exógena e gera uma resposta biológica, inferimos que há nesse organismo algum receptor ou sistema o qual essa substância possui afinidade. Partindo-se dessa linha de raciocínio, o bioquímico israelense Raphael Mechoulam, em 1964, decidiu tentar compreender o mecanismo por traz da relação tão íntima e longeva que o ser humano possuía com a maconha. Ele concluiu que, se o uso da planta gera uma alteração no organismo, então alguma substância endógena deve gerar efeito similar. Desde então diversas hipóteses começaram a ser investigadas, chegando-se ao entendimento do complexo sistema hoje conhecido como Sistema Endocanabinoide (MECHOULAM & GAONI, 1964).

2.2.1. Ligantes e Receptores Canabinoides

A primeira peça desse quebra-cabeça foi o isolamento pela primeira vez em laboratório da molécula mais abundante da Cannabis, o composto psicoativo Δ9-THC, por Mechoulam & Gaoni (1964). Após a descoberta desse fitocanabinoide, a ciência passou a investigar em quais sítios ele atuaria em nosso organismo, bem como quais substâncias produzidas por nós possuíam sinergia com essa molécula.

Matsuda e colaboradores (1990) conseguiram isolar e clonar o primeiro receptor endógeno com afinidade por fitocanabinoides, um receptor acoplado à proteína Gi (inibitória) que ficou conhecido como Receptor Canabinoide tipo 1 (CB1). Ele foi descrito como um dos receptores neuromoduladores mais abundantes no cérebro, expressando altos níveis em regiões do hipocampo, córtex, cerebelo e gânglios da base. Foi descoberto em seguida outro receptor, classificado como Receptor Canabinoide tipo 2 (CB2), pouco abundante no SNC, mas bastante presente no Sistema Nervoso Periférico e Sistema Imune. A quantidade de respostas orgânicas geradas pela ativação ou inibição dos receptores CB1 e CB2 demonstrou-se bastante complexa e variada.

Imagem 13: principais localizações dos receptores canabinoides e suas respectivas ações modulatórias.



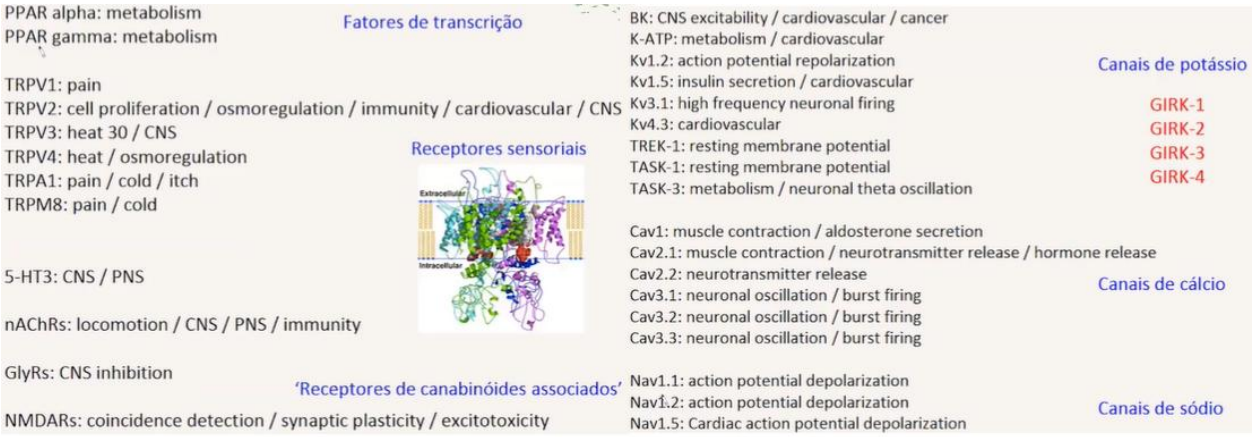
Fonte: www.ibsel.com.br/blog/o-sistema-endocanabinoide-dor-cronica/.

Toda essa trama de sinapses moduladas por receptores canabinoides foi batizada de Sistema Endocanabinoide (SEC), responsável por regular todas as respostas orgânicas humanas. Diversos outros receptores deveriam estar envolvidos com a sinalização desse sistema, o que foi elucidado por Pertwee e colaboradores, 2010. Foi observado a influência do SEC nos seguintes receptores acoplados à proteína G, com os respectivos processos envolvidos em sua modulação:

- GPR3 – Reprodução;
- GPR6 – Crescimento neurítico;
- GPR12 e GPR119 – Metabolismo energético;
- GPR18 – Sinalização inflamatória;
- GPR30 – Sistema reprodutivo/ Sistema cardiovascular; e
- GPR55 – SNC/ Sistema ósseo.

Receptores serotoninérgicos (5-HT1a e 5-HT2a), envolvidos com cognição e locomoção, e receptores opioides (Mi–opioide e Delta–opioide), envolvidos com condução e percepção de estímulos dolorosos, também sofrem influência do SEC, o que mostra o potencial desse sistema na sinalização álgica. Outros receptores envolvidos nessa rede podem ser observados na imagem 14 (PERTWEE et al., 2010).

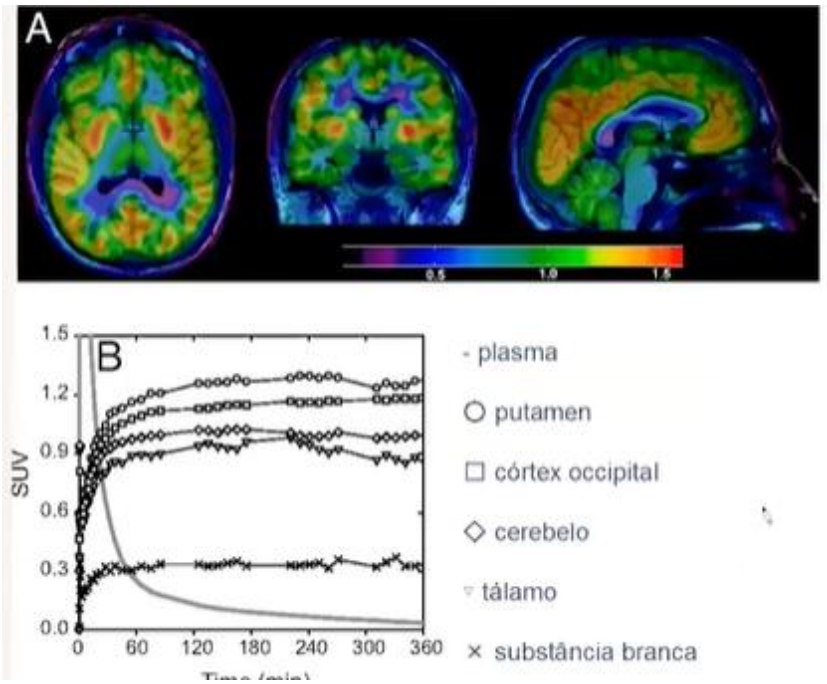
Imagem 14: diversidade de receptores influenciados pela modulação do SEC.



Fonte: PERTWEE et al., 2010.

A nível de SNC, os receptores CB1 possuem distribuição e concentração de acordo com a Imagem 15. Através do estudo com um ligante canabinoide sintético (exocanabinoide), foi observado que, mesmo após o decaimento das concentrações plasmáticas, a presença do agonista mantinha-se constante em seus sítios no encéfalo. Isso demonstra a elevada afinidade do receptor quando acoplado a seus ligantes (BURNS et al., 2007).

Imagem 15: A – Distribuição dos receptores CB1 no encéfalo de seres humanos; B – Concentração do ligante no plasma X Concentração do ligante no encéfalo.

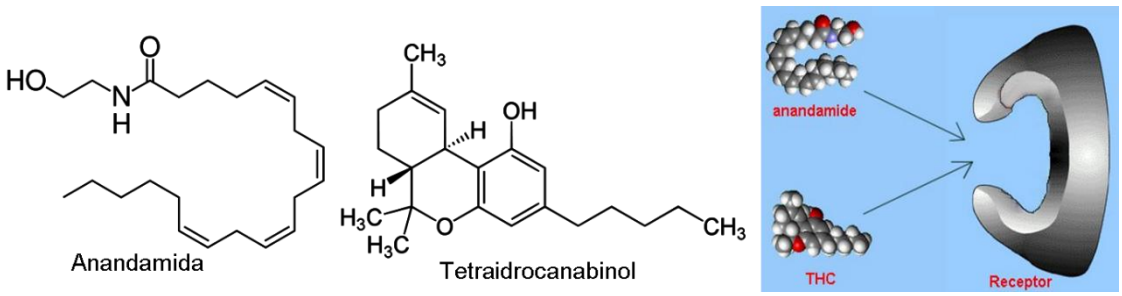


Fonte: BURNS et al., 2007.

A última peça do complexo Sistema Endocanabinoide que faltava era desvendar qual componente produzido pelo organismo ligava-se aos Receptores Canabinoides. Essa descoberta foi realizada por Devane et. al (1992), através da análise de ligantes para receptores CB1 no cérebro de suínos, pela técnica de espectrometria de massa associada à ressonância nuclear magnética. O composto endógeno encontrado, derivado do ácido araquidônico, foi nomeado de N-Araquidonoiletanolamina ou, como foi batizado para facilitar a pronúncia, Anandamida (“Ananda” traduz-se “prazer”, em sânscrito, significando “Amida do Prazer”).

Em seguida, foi descoberta outra molécula endógena com afinidade um pouco inferior pelos receptores canabinoides, o 2-Araquidonoilglicerol (2-AG). As concentrações plasmáticas de 2-AG são cerca de 170 vezes maiores que as de Anandamida, porém esta possui uma afinidade 10 vezes maior pelo receptor CB1 (CLUNY, 2010).

Imagem 16: Anandamida e Δ9-THC com estruturas moleculares completamente diferentes e com tropismo pelo mesmo receptor Canabinoide.



Fonte: qnint.sbq.org.br.

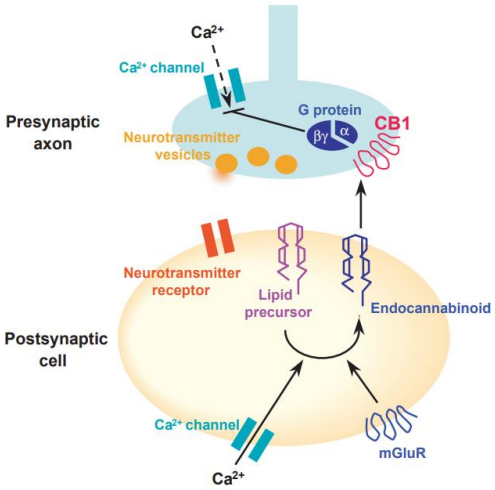
A síntese e a degradação dos endocanabinoides passam por processos similares a outros neurotransmissores, partindo de um precursor e sofrendo metabolizações por enzimas específicas. A anandamida é originada a partir da Fosfatidiletanolamina, um lipídio presente nas membranas celulares, através de reações catalisadas pelas enzimas N-aciltransferase (NAT) e NAPE-fosfolipase (NAPE-PLD). Após exercer suas ligações, ela é metabolizada pela Hidrolase de Amida de Ácido Graxo (FAAH) em Ácido Araquidônico e Etanolamida. Já o 2-AG é sintetizado a partir de outro lipídio de membrana, o Fosfatidilinositol, sob influência das enzimas Fosfolipases C e A1 (PLC e PA1), e Diacilglicerol Lipase (1, 2 DAG). Ao

fim de sua atividade biológica ele é metabolizado pela Monoacilglicerol Lipase (MAGL) em Ácido Araquidônico e Glicerol, (JOY, 1999).

2.2.2. Mecanismo de Ação

A transmissão mediada pelos receptores canabinoides do tipo CB1 ocorre de maneira retrógrada. Na junção sináptica, mais precisamente no terminal axonal pós-sináptico, a síntese e liberação de Anandamida e 2-AG é controlada via três receptores de membrana: receptores metabotrópicos de glutamato, canais dependentes do influxo de Cálcio e canais iônicos receptores tradicionais de neurotransmissores. Quando ocorre alguma ativação descontrolada desses receptores, é gerado um sinal para que as enzimas NAT e PLC/PA1 sintetizem Anandamida e 2-AG, que são liberadas através da membrana celular sem auxílio de vesículas, diferentemente dos neurotransmissores clássicos. Os endocanabinoides seguem retrogradamente através da fenda sináptica em direção aos receptores CB1 presentes no terminal pré-sináptico ativando-os (WILSON & NICOLL, 2002).

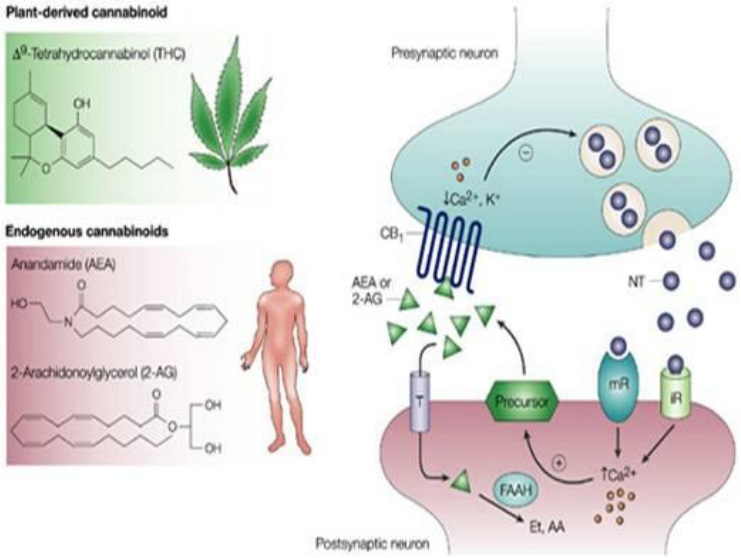
Imagem 17: mecanismo de sinalização retrógrada do Receptor Canabinoide 1 (CB1).



Fonte: WILSON & NICOLL, 2002.

Quando os agonistas canabinoides (exocanabinoides ou endocanabinoides) atingem seu destino, no receptor CB1, induzem uma ativação da proteína G inibitória acoplada. São desencadeadas respostas intracelulares que culminarão no bloqueio dos canais de cálcio membranosos, evitando o influxo de cálcio necessário à despolarização neuronal, e na ativação de Canais de Potássio, que permitirão uma maior saída de íons K+, hiperpolarizando o neurônio pré-sináptico (JOY, 1999).

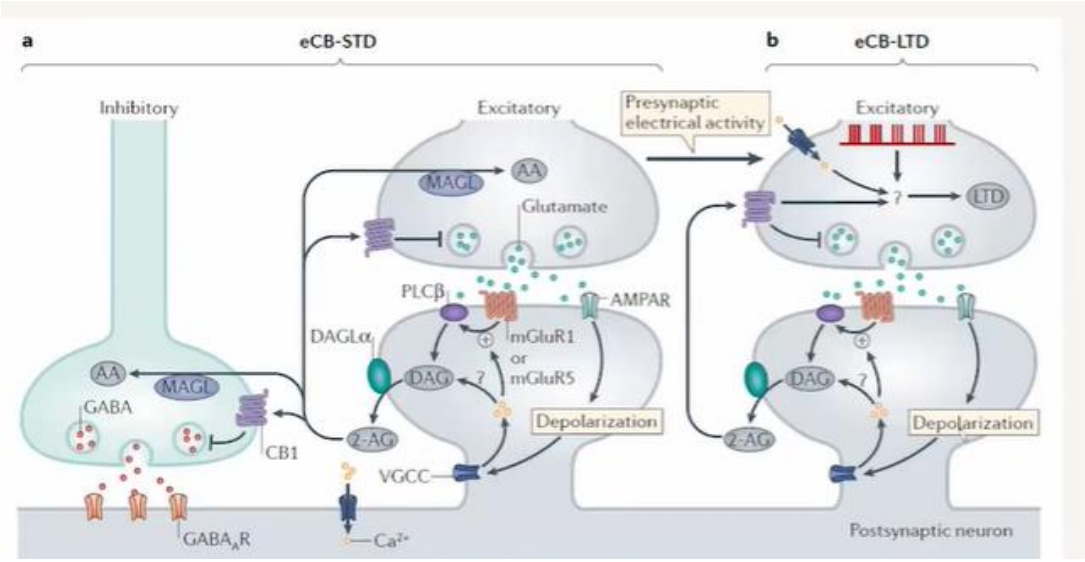
Imagem 18: Ativação dos receptores CB1 por exocanabinoides (Δ9-THC) ou endocanabinoides (Anandamida e 2-AG), levando à hiperpolarização do neurônio pré-sináptico.



Fonte: cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/4365, 2022.

Esse mecanismo de ação valida a teoria conhecida como “Supressão da Inibição Induzida por Despolarização”. Ela explica que, quando um terminal sináptico é inadvertidamente sinalizado, a resposta de defesa supressora dessa transmissão sináptica é a liberação de endocanabinoides que se ligarão ao terminal pré-sináptico, hiperpolarizando-o e suprimindo esse estímulo exacerbado. A teoria também infere que a difusão de endocanabinoides pode ocorrer na direção de terminais sinápticos adjacentes, como é o caso da inibição via neurônios GABAérgicos (inibitórios). Estes são influenciados pelo CB1, aumentando a resposta supressora mediada pelo aumento da liberação de Ácido Gama-aminobutírico (GABA), Soltesz et al. (2015).

Imagem 18: 2-AG suprimindo a transmissão sináptica através de ativação do eixo inibitório (GABAérgico) e da inibição do eixo excitatório (Glutamatérgico).



Fonte: SOLTESZ et al., 2015.

Podemos entender o Sistema Endocanabinoide como uma espécie de freio nas condições de hiper excitabilidade neuronal. Isso explica a elevada eficácia do tratamento com Fitocanabinoides em patologias que envolvem desbalanços entre excitação e supressão neuronal, como é o caso das epilepsias (CARLINI & CUNHA, 1981).

2.3. Estudo da Dor

Há muito tempo a humanidade se questiona qual o real significado da dor. Seja essa pergunta feita por pesquisadores, médicos ou filósofos, o que sabemos é que ela é extremamente difícil de ser respondida, já que seus significados são profundamente pessoais, apesar de muitas vezes compartilhados (BOURKE, 2017).

Partindo-se da etimologia da palavra “dor”, encontramos na origem do inglês-médio e anglo-francês o termo *peine*, que remete o sofrimento como significado. No latim ela é tida como *poena*, significando pena e punição, e temos no grego a definição da *poin-e* como pagamento, pena e recompensa (RAJA et al., 2020).

Em 1978, a então recém criada Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP- *International Association for the Study of Pain*) tentou abranger as nuances envolvidas nessa sensação subjetiva que é a dor, definindo-a como “uma desagradável experiência sensitiva e emocional associada a uma potencial ou real lesão tecidual, ou descrita nos termos dessa lesão”. Porém, após 41 anos dessa definição e com o maior entendimento e compreensão da ciência sobre os diversos

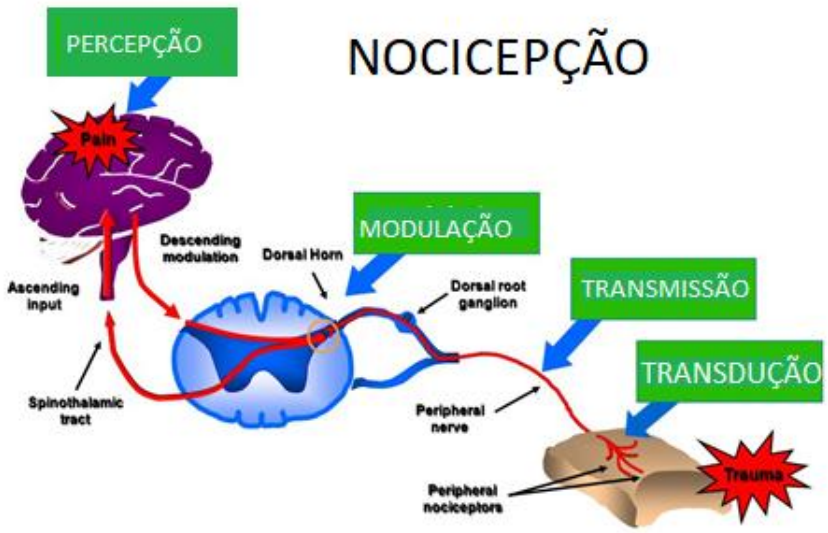
fenômenos da dor, a IASP atualizou em 2020 essa definição para “uma sensação emocional e sensitiva desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. Essa nova definição abrange condições clínicas que cursam com dor não associada a lesões teciduais e que antes não se enquadravam nos critérios de definição, como é o caso da fibromialgia (DE SANTANA et al., 2020).

A dor quando de forma aguda possui importância evolutiva, sendo uma modalidade essencial à vida humana, já que desencadeia respostas comportamentais que visam proteger o indivíduo de danos à sua integridade física. No entanto, quando essa dor perdura por mais de três a seis meses, consideramos ela como dor crônica, não possuindo mais valor biológico e evolutivo, sendo uma importante causa de incapacidade (TREEDE et al., 2015).

2.3.1. Fisiopatologia da Dor

Para entendermos sobre sua fisiopatologia, é necessário diferenciarmos as definições de nocicepção e dor. A primeira refere-se ao mecanismo fisiológico pelo qual estímulos periféricos nocivos são transmitidos por neurônios até o sistema nervoso central (SNC), gerando a percepção consciente daqueles, segmentando-se em quatro etapas: transdução, transmissão, modulação e percepção. Já a definição de dor é mais subjetiva, como já descrito anteriormente, tendo um caráter individualizado, a depender dos componentes afetivos, emocionais e cognitivos de cada ser humano (PATEL, 2010).

Imagem 19: etapas da nocicepção.



Fonte: Adaptado de GOTTSCHALK et. al., 2001.

O mecanismo de transdução ocorre quando um estímulo externo (mecânico, térmico ou químico) desencadeia um potencial de ação em uma porção livre do neurônio aferente (sensitivo), gerando um sinal elétrico. Diversos neurônios respondem com diferentes proporções a estímulos externos de baixa intensidade, não gerando sensações dolorosas. Porém, após certos limiares mais elevados potencialmente lesivos ao organismo, temos a ativação dos neurônios nociceptores aferentes primários, que geram o sinal que será percebido no cérebro como dor. Estes tipos de neurônios aferentes primários possuem terminações nervosas livres (região onde ocorre a transdução), corpos celulares localizados nos gânglios dorsais da medula espinhal ou, no caso do nervo trigêmeo, nos gânglios trigeminais, e axônios (que percorrerão todo o caminho de sinalização desde a porção livre até o terminal pré-sináptico no corno dorsal da medula espinhal), como explica Teixeira (2001).

As fibras axonais dos diversos neurônios do corpo humano podem transmitir os impulsos nervosos de maneira mais lenta, fibras C amielinizadas, ou mais rápida, fibras mielinizadas do tipo A (Aα, Aβ e Aδ). Entretanto, segundo Fein (2011), acredita-se que apenas as fibras Aδ, um pequeno espectro das fibras Aβ e as fibras C estejam envolvidas na transmissão dos impulsos nociceptivos. A diferença na velocidade de condução entre essas fibras explicaria a chegada de um impulso

nervoso na medula primeiramente pelas fibras Aδ-β e um outro posterior pelas fibras C, gerando estímulos álgicos distintos.

Os neurônios nociceptores podem ser classificados de acordo com os respectivos estímulos os quais são ativados. Os nociceptores *mecânicos* são estimulados quando recebem pressões intensas, à medida que os nociceptores *térmicos* são estimulados a partir de temperaturas extremas (maiores que 45°C ou menores que 5°C). Em conjunto, esses nociceptores de fibra A mielinizada são classificados como *nociceptores mecanotérmicos*. Os nociceptores *polimodais* são ativados através de estímulos agressivos dos tipos térmico, mecânico ou químico, possuindo fibras tipo C amielinizadas. Já os nociceptores *silenciosos* são ativados através de estímulo químico e inflamatório, sendo responsivos também a estímulos mecânicos e térmicos, mas só após serem primeiramente ativados pela “sopa inflamatória” (MELZACK, 1996).

Teixeira (2001) elucida que a geração de sinal elétrico no terminal livre dos nociceptores não fica a cargo somente da lesão tecidual proveniente de estímulos externos, sendo também mediado através de:

a. **Ativação de receptores silenciosos**: como já foi visto, esses receptores encontram-se quiescentes, sendo ativados apenas na presença de processos inflamatórios;
b. **Redução do limiar de geração de potenciais**: certas substâncias algiogênicas são capazes de sensibilizar os nociceptores, tornando-os mais facilmente excitáveis, como é o caso da histamina, da serotonina, do leucotrieno, da tromboxana, do fator de ativação plaquetário, dos íons potássio e dos radicais ácidos, que são produzidos e liberados por mastócitos, leucócitos, endotélio e células lesadas. Essas substâncias induzem hiperalgesia termo-mecânica primária associada a vasodilatação, presentes em lesões isquêmicas, traumáticas e inflamatórias;
c. **Inflamação neurogênica**: as terminações nervosas livres dos aferentes nociceptivos liberam nos tecidos circunjacentes substâncias como neuroquinina A e B, Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), substância P, entre outros, gerando interações com constituintes celulares relacionados à inflamação (linfócitos,

neutrófilos, plasmócitos, macrófagos, células de Schwann, etc.). Essas células recebem um feedback positivo, proliferando-se e atraindo outras células semelhantes, constituindo o processo inflamatório de etiologia neurogênica;

d. **Atividade do Sistema Neurovegetativo Simpático (SNNVS)**: esse sistema é responsável pela liberação de prostaglandinas e noradrenalina nos tecidos, o que influencia uma maior sensibilização dos terminais nociceptivos; e
e. **Canais moduladores da permeabilidade iônica:** diversos canais iônicos modulam a transdução do sinal doloroso ao influenciar o influxo de íons Na^+, Ca^{2+} e Cl^- para dentro da célula ou um efluxo de íons K^+, como é o caso da família dos canais de cátions do receptor de potencial transitório (TRP), dentre eles o TRPV1 (receptor de capsaicina), TRPV2, TRPV3 e TRPV4, que têm limiar de excitação associado a temperaturas lesivas.

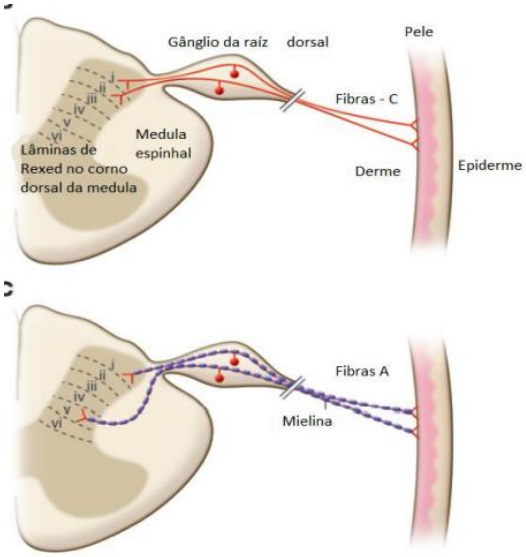
Após o estímulo nocivo dar início ao processo de transdução, é codificada uma resposta em forma de potencial elétrico, gerando uma corrente que percorrerá o axônio do neurônio nociceptivo aferente primário em direção ao seu terminal onde faz sinapse com o neurônio nociceptivo aferente secundário, localizado na região do corno dorsal da medula espinhal (ME). Nessa região ocorre a codificação do impulso elétrico, conhecida como modulação. Dentre os diversos sistemas envolvidos na modulação do estímulo nociceptivo, damos mais importância à descrição dos mediados por opióides e NMDA (N-Metil-D-Aspartato), que estão presentes em toda extensão do SNC. Os principais subtipos de receptores opióides responsáveis por atenuar ou exacerbar os receptores NMDA são o μ e o δ, à medida que o subtipo κ possui a função de antagonizar a sinalização mediada pelos receptores NMDA (TREEDE et al., 2015).

O terminal sináptico na região do corno dorsal da ME ainda é influenciado pela interação de outras substâncias. As principais são o glutamato, a substância P e o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP). O glutamato possui como alvos os receptores AMPA (responde a estímulos lesivos sem dano tecidual associado) e NMDA (responde a estímulos lesivos repetitivos e vigorosos, associados a lesão tecidual), induzindo uma cascata de eventos que exacerbam a

excitabilidade desses neurônios, como explicam Carvalho e Lemônica, 2020. As fibras aferentes de primeira ordem também fazem no corno dorsal da ME sinapses com interneurônios (inibitórios e excitatórios), neurônios proprioespinhais (atividade reflexa) e neurônios de projeção (WDR) responsáveis pela ascenção do estímulo até o SNC (KLAUMANN et al., 2008).

Ciapparini (2018) explica que o corno dorsal da ME pode ser segmentado em 10 lâminas diferentes, classificadas de I a X (Lâminas de Rexed). Grande parte das fibras do tipo C realizam suas sinapses nas lâminas I e II, enquanto as fibras Aδ nas lâminas I e V e as fibras Aβ nas lâminas III, IV e V, como pode ser observado na imagem 20:

Imagem 20: lâminas do corno dorsal e as localizações das sinapses das fibras Aδ-β e fibras C.



Fonte: CIAPPARINI, 2018.

Após a modulação ser realizada no terminal sináptico entre os neurônios nociceptivos aferentes primário e secundário, o estímulo gerado pelo dano tecidual ascenderá através da ME até o encéfalo através de cinco vias específicas:

i. Trato espinotalâmico: formado por neurônios nociceptivos específicos e axônios de neurônios de projeção que decussam contralateralmente, até ascenderem ao tálamo;
ii. Trato espinorreticular: formado por axônios de neurônios das lâminas VII e VIII que ascendem até a formação reticular da ponte e bulbo, a

maioria sem decussar contralateralmente, seguindo então para o tálamo;

iii. Trato espinomesencefálico: constituído pelos neurônios de projeção das lâminas I e IV que decussam até a formação reticular do mesencéfalo e a substância cinzenta periaquedutal, terminando nos núcleos parabraquiais da formação reticular. Estes ascendem até a amigdala, uma estrutura fortemente envolvida no Sistema Límbico, o que pode explicar a associação entre esse trato e os componentes emocionais envolvidos na dor;

iv. Trato espinocervical: as fibras desses neurônios partem das lâminas III e IV, fazendo sinapse no núcleo cervical lateral e no primeiro e segundo segmentos cervicais até ascender ao tálamo pelo trato cervicotalâmico; e

v. Trato espinohipotalâmico: possui axônios originados das lâminas I, V e VIII que se projetam direto ao hipotálamo, estando envolvido nas modulações neuroendócrina e autonômica geradas pela dor (KLAUMANN et al., 2008).

Ao ascender pelas vias anteriormente descritas, o estímulo álgico tem como destino final as regiões cerebrais do tálamo, sistema límbico e córtex, onde ocorrerá a percepção da dor. Quando esta é aguda, é percebida e interpretada como uma sensação intensa e desagradável, variando de acordo com a intensidade do estímulo pontual. Quando em situações associadas a inflamação ou disfunção do sistema somatossensorial, a dor proporciona estados de hiperalgesia – onde ocorre sensibilização nervosa periférica associada a exacerbação da transmissão do sinal nervoso – e alodinia – quando um estímulo que não deveria sensibilizar o sistema nociceptivo acaba por fazê-lo (CIAPPARINI, 2018).

Klaumann et al. (2008) inferem que existem componentes neurais responsáveis por suprimir a nocicepção. Eles citam que a região anatômica mais prevalente nesta função é a substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, considerada um prolongamento inferior do sistema límbico pertencente ao mesencéfalo. O bloqueio da transmissão nociceptiva é realizado pela ativação de vias descendentes de neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos que descendem ao corno dorsal da ME e bloqueiam as transmissões dos neurônios presentes nas

lâminas I, II e V. Essa modulação pode ocorrer através da inibição direta dos neurônios nociceptivos ou dos interneurônios excitatórios, pela ativação de interneurônios responsáveis pela inibição, bem como pela redução da liberação de substâncias pró-nociceptivas: glutamato, aspartato e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina. Essa via descendente também pode ser ativada pela ligação de peptídeos opióides em receptores μ opioides, densamente localizados na substância cinzenta periaquedutal.

2.3.2. Classificação da Dor

Diversas maneiras são descritas na literatura para a classificação da dor, desde classificações mais simples enquanto à cronologia e origem – Aguda, Crônica Oncológica e Crônica Não Oncológica (associada a inflamação persistente, perda tecidual e/ou lesão neuropática) – a até mais complexas, baseadas nos seus mecanismos fisiopatológicos – nociceptiva, neuropática e mista –, como explica Guimarães (2013).

Ao descrever a dor crônica, temos no tipo de Dor Nociceptiva (ou inflamatória) a presença das vias neuronais preservadas, que podem ser ativadas através da transdução em tecidos superficiais (dor somática) ou profundos (dor visceral). A sensibilização da dor visceral difere da superficial, sendo a primeira mais sensível à distensão de órgãos cavitários com parede muscular, sem necessariamente estar associado a dano tecidual, isquemia ou inflamação (KLAUMANN, 2008).

A principal característica da Dor Crônica Nociceptiva é a mudança funcional do sistema nervoso, que passa por alterações caracterizadas pela plasticidade, um fenômeno que induz perifericamente a redução no limiar de ativação dos nociceptores e centralmente a exacerbação da responsividade medular aos estímulos desencadeantes. Esse fenômeno é responsável pela sensação de alodínia e hiperalgesia. Há também as alterações comportamentais e psíquicas que contribuem com a adoção de comportamentos anormais, reforçando a condição de mal-estar associado à cronificação do quadro álgico (KLAUMANN, 2008).

Cardoso (2013) explica que, por sua vez, a Dor Crônica Neuropática apresenta alteração morfológica e/ou funcional das vias nociceptivas, resultante de lesões nas fibras dos neurônios do sistema nervoso periférico (dor periférica) ou no trato neoespinotalâmico (dor central). Essa lesão nervosa gera descargas rápidas e

intensas na ausência de estímulos. A sensibilização do quadro álgico pode ter início após lesões periféricas, como uma amputação, mas com mecanismo de modulação central, a cargo do SNC, como no caso de dor de membro fantasma. Nos locais de secção traumática do axônio nociceptivo são formados neuromas, definidos como troncos nervosos em regeneração que, em conjunto com as modificações nucleares dos neurônios dos gânglios sensitivos, exacerbam a atividade neuronal espontânea. Essas unidades neurais presentes no corno posterior da ME começam a despolarizar mediante estímulos de pouca intensidade devido ao fenômeno de brotamento (aumento da distribuição espacial das terminações aferentes), contribuindo com a hiper-reatividade neuronal.

Há ainda a descrição da Dor Crônica Mista, como é o caso da dor oncológica. Nela observamos a ação do componente nociceptivo através do estímulo provocado pelo crescimento do tumor e/ou das metástases, associado ao componente neuropático ocasionado pela compressão de estruturas nervosas, a depender do tamanho e localização da tumoração (PASERO & MCCAFFERY, 2011). Na tabela abaixo (Tabela 2) podemos observar uma simplificação dos tipos, subtipos e nuances da dor.

Quadro 2: classificações da Dor.

TIPO	SUBTIPO	NUANCES	PATOLOGIAS
Nociceptiva	**Somática**	Contínua e bem localizada. Exacerba com mobilização e atenua com repouso	Infiltração de partes moles, osteoartrose, artralgias, metástase óssea
	Visceral	1) Em sensação de compressão, mal localizada e referida	CA ou metástases abdominais, infiltração visceral (pós quimioterapia)
		2) Intermitente, associada a cólica e reações autonômicas (sudorese e náusea) e mal localizada	Obstrução de órgãos cavitários por massas tumorais
Neuropática	**Central**	1) Deaferentação	Dor de membro fantasma
		2) Disfunção autonômica	Síndrome Regional Complexa
	Periférica	1) Mononeuropatia	Nevralgia do trigêmeo
		2) Polineuropatia	Neuropatia pós QT e RT, neuropatia diabética

FONTE: adaptado de Pasero & McCaffery, 2011.

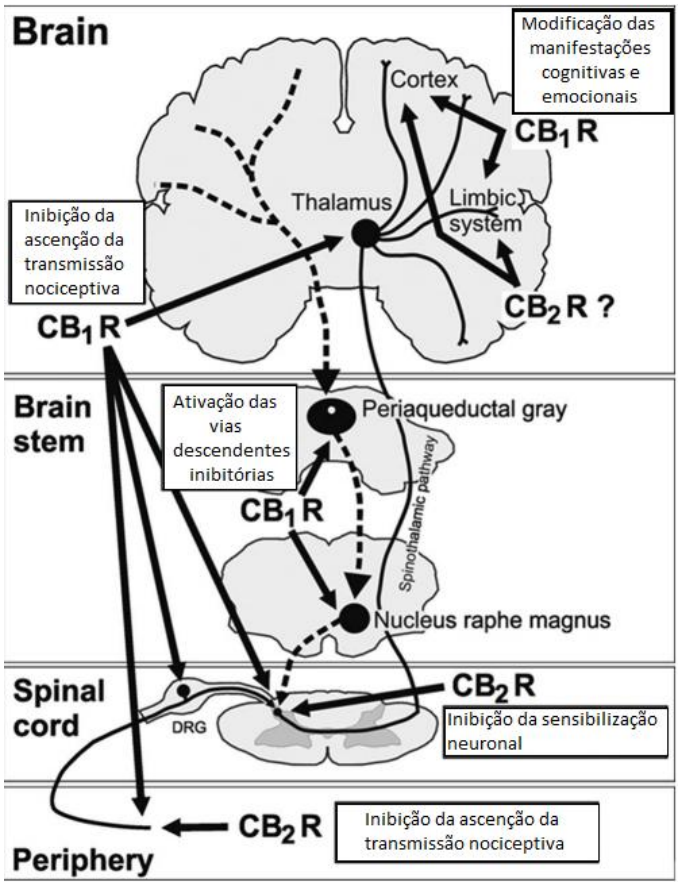
2.4. Sistema Endocanabinoide e Dor

O sistema endocanabinoide (SEC) possui um papel crucial nos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da dor, seja pela participação dos seus receptores

Canabinoides CB1 e CB2, dos seus ligantes endógenos – AEA e 2-AG –, das enzimas de síntese e degradação destes ligantes – FAAH e MAGL, respectivamente – ou da ativação mediante exocanabinoides – fitocanabinoides ou canabinoides sintéticos (STAROWICZ & FINN, 2017).

Em relação à sinalização da dor neuropática, Maldonado e colaboradores (2016) chegaram à conclusão, através da avaliação de estudos pré-clínicos, que o SEC possui participação nas vias nociceptivas da periferia, da medula espinhal e do encéfalo (Imagem 21). Nos terminais livres dos neurônios nociceptivos periféricos foi vista a presença de receptores do tipo CB1, responsáveis pela inibição da transdução do estímulo álgico. Ainda nesse nível, os receptores CB2 localizados nas células do sistema imune e dos queratinócitos induzem, quando ativados, uma redução da liberação de citocinas inflamatórias, imunomodulando a ativação da nocicepção.

Imagem 21: sítios de atuação do SEC nas vias nociceptivas

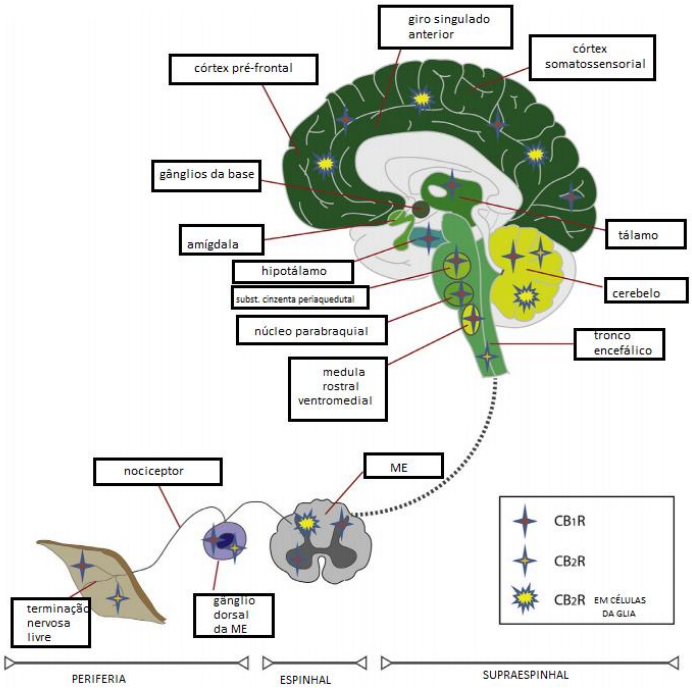


FONTE: Adaptado de Maldonado et al., 2016.

Maldonado e colaboradores (2016) citam que, seguindo a via da nocicepção, encontramos no corno dorsal da ME e nos terminais sinápticos entre os nociceptores aferentes primários e secundários a presença de receptores CB1, que induzem uma hiperpolarização do potencial elétrico desses terminais, gerando uma inibição no disparo do sinal elétrico em direção à medula espinhal. Neste local também encontramos receptores CB2 que regulam as respostas imunes desencadeadas pelo estímulo álgico, auxiliando na inibição da via nociceptiva. Ao nível supraespinhal, principalmente na região do tálamo, os receptores CB1 atuam inibindo o seguimento da sinalização nociceptiva ascendente. Quando ativados, modificam o componente emocional da percepção da dor, diminuindo a sensação de desconforto interpretado pelo sistema límbico e por regiões corticais. Ademais, os receptores CB1 ativam a via inibitória descendente através da inibição da liberação de GABA na substância cinzenta periaquedutal e no bulbo rostral ventromedial, associado à sinalização dos receptores opioides por agonistas canabinoides.

Starowicz e Finn (2017) também avaliaram estudos envolvendo o SEC em mecanismos de alteração na sinalização da dor. Como pode ser visto na Imagem 22, esse sistema está envolvido nas duas vias ascendentes com maior significado na nocicepção (a espinotalâmica, codificando a porção discriminatória e sensitiva, e a espinoparabraquial, responsável pela resposta afetiva à dor) e na via descendente originada em regiões corticais superiores, na amídala e no hipotálamo. Foi visto alterações significativas em modelos experimentais envolvendo dor aguda, dor crônica inflamatória e dor crônica neuropática.

Imagem 22: principais localizações dos receptores canabinoides.



FONTE: Adaptado de Starowicz & Finn, 2017.

Nadal e colaboradores (2013) avaliaram ensaios pré-clínicos com ratos geneticamente modificados com mutações seletivas envolvendo a expressão do SEC e a interação com agentes farmacológicos modificadores da sua atividade. Avaliando-se os receptores CB1, foi percebido que sua deleção completa não provocou alterações na manifestação da dor neuropática. No entanto, essa supressão acabou elevando os comportamentos similares a depressão e ansiedade gerados pela dor crônica neuropática. Conclusões diferentes foram observadas quando se deletou os receptores CB1 somente nos nociceptores periféricos, havendo neste caso um aumento das manifestações dolorosas e uma diminuição das respostas analgésicas esperadas após administração de agonistas canabinoides sistêmicos. A deleção total do receptor CB2 gerou um aumento acentuado nas manifestações de dor, à medida que uma maior proliferação desses receptores gerou atenuação nessas manifestações. Essa maior resposta parece

estar envolvida com a sinalização mediada pelos receptores CB2 e a resposta imune gerada pela micróglia e pela atuação de intérferon gama.

O uso de agonistas seletivos dos receptores CB1 e CB2 também gerou dados favoráveis à presença de efeitos antinociceptivos, à medida que o uso de antagonistas gerou efeitos estimulantes da nocicepção. É observado resultados semelhantes em modelos de animais envolvendo a evocação da alodínia e da hiperalgesia (RAHN et al., 2009).

Maldonado e colaboradores (2016) avaliaram uma série de estudos clínicos que utilizaram um spray à base C*annabis* por via mucosa oral, com concentração 1:1 de THC e CBD (*Sativex* ®) em comparação com placebo. Foi observada evidência positiva nos estudos que avaliaram resposta à dor central na esclerose múltipla, avulsão do plexo braquial, dor neuropática após lesão periférica e neuropatia diabética. Foi observado também eficácia do uso desse fármaco associado a outros medicamentos analgésicos na melhora do quadro de esclerose múltipla com dor neuropática refratária a outras terapias.

Como se pode concluir, diversas são as vias de atuação farmacológica disponíveis envolvendo o SEC e a sinalização nociceptiva. Essas particularidades abrem espaço para infinitas estratégias que visam o alívio da dor.

3. HIPÓTESES

O uso de derivados da planta *Cannabis sativa sp.* possui eficácia no tratamento de pacientes com diagnóstico de dor crônica.

4. OBJETIVOS

Analisar a eficácia, tolerabilidade e segurança do uso de remédios à base da planta *Cannabis sativa sp.*, associados ou não a outras condutas terapêuticas, como ferramenta no tratamento sintomático da dor crônica em pacientes de todas as faixas etárias e sexo, em comparação a fármacos analgésicos convencionais ou placebo.

5. MÉTODOS

Entre março de 2020 e janeiro de 2023 foi realizado um estudo de revisão sistemática que seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* 2020 (PRISMA 2020). Utilizou-se como critérios de questionamento de pesquisa e estratégia de busca o acrônimo PICOT (*Population, Intervention, Comparator, Outcome, Type of study*):

- População: indivíduos de todas as faixas etárias com dor crônica, independente da causa;
- Intervenção: tratamento com medicamentos derivados da planta *Cannabis sativa sp.* associados ou não a outras terapias*;*
- Comparação: uso de outros fármacos analgésicos ou placebo;
- *Outcome* (Desfecho): melhoria do quadro sintomático, representado pela redução no nível da dor, avaliação da tolerabilidade e segurança;
- Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado.

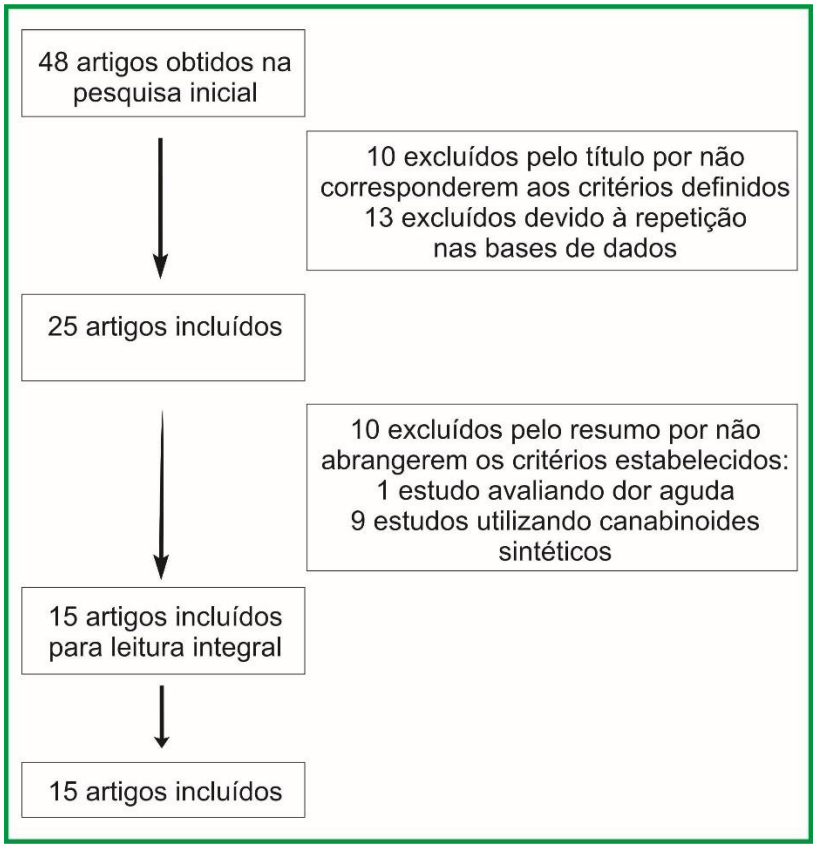
Utilizando-se os termos MeSH *Cannabis* e *Chronic Pain*, foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados, no idioma inglês e português, publicados entre 2002 e 2022 nas bases de dados científicos MEDLINE/Pub-MED e TRIP Database.

Excluiu-se ensaios clínicos envolvendo uso da *Cannabis sativa sp.* como intervenção em quadros de dor aguda, bem como artigos de relatos de experiências, editoriais, estudos e séries de casos, cartas ao editor, comentários, estudos observacionais (transversais, de coorte, de caso-controle e aninhados) e revisões (narrativas, integrativas, de escopo e sistemáticas). Foram excluídos também os estudos que utilizaram canabinoides sintéticos como intervenção.

6. RESULTADOS

A partir da pesquisa realizada, obteve-se um equivalente a 48 publicações, das quais 15 cumpriam os critérios de inclusão. O fluxograma exposto na Figura 1 representa o processo de seleção dos ensaios.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.



FONTE: Autor, 2022.

O ensaio realizado por Almog e colaboradores (2020) comparou o uso inalatório de formulações contendo Δ9-THC a 0,5mg, 1mg ou placebo no efeito analgésico – através da Escala Visual Analógica (EVA) –, na capacidade cognitiva e na segurança terapêutica, em pacientes com dor crônica de origem neuropática e de síndrome da dor regional complexa. A redução na escala de dor utilizada foi significativamente maior na dose de 1,0mg, comparado ao placebo e à dose de 0,5mg (RM-ANOVA, P = 0,0015 [95% IC, 0,53;2,23], P = 0,0058 [95% IC, 0,35;2,08], respectivamente). Os efeitos adversos foram brandos e com resolução espontânea.

Esse ensaio nos mostra a importância da individualização da dose de canabinoides de acordo com o perfil de cada paciente.

Weizman e colaboradores (2018) utilizaram como metodologia na avaliação da dor o espectro de mudanças funcionais cerebrais a partir de Ressonância Nuclear Magnética Funcional. Eles observaram o grau de dor e a atividade cerebral em repouso em pacientes com dor neuropática crônica após o uso de Δ9-THC sublingual ou placebo. Como resultado, o extrato da planta reduziu significantemente a dor nos pacientes. Essa analgesia foi correlacionada à redução na conectividade funcional entre Córtex Cingulado Anterior (CCA) e Córtex Sensoriomotor. Também houve redução na rede conectiva responsável pelo processamento da dor, especificamente no córtex pré-frontal dorsolateral.

Ware e colaboradores (2014) também compararam o extrato da maconha por via inalatória ao placebo na avaliação do efeito analgésico, do humor, da qualidade de vida e do sono e dos efeitos adversos em pacientes com dor neuropática pós-traumática ou pós-operatória. Foi observado redução média de 9,4% nos escores da EVA no grupo exposto ao Δ9-THC quando comparado ao placebo (5,5 comparado com 6,1, respectivamente; IC 0,02-1,4). A maior dose de Δ9-THC (9,4%) gerou melhoras significativas na qualidade do sono quando comparado ao placebo: melhor indução (P = 0,001), mais rápido (P < 0,001), mais intenso (P = 0,003). Os efeitos adversos mais comuns dessa dose foram dor de cabeça, xerostomia e sensação de queimação nas regiões acometidas, mas todos com boa tolerância pelos pacientes.

A aplicação de formulação contendo Canabidiol por via transdérmica foi comparada ao placebo no alívio de sintomas álgicos em pacientes com Neuropatia Periférica no estudo de XU e colaboradores, 2020. O grupo que utilizou o Canabidiol, quando comparado ao placebo, apresentou redução significativa nos seguintes padrões de dor: intensidade da dor (P=0,009), dor em pontada (P<0,001) e dor em sensação de prurido (P=0,001).

Berman e colaboradores, 2004, testaram a eficácia de extratos contendo Δ9-THC isolado, Δ9-THC associado a CBD e placebo no alívio de sintomas álgicos e na melhoria da qualidade de vida de 48 pacientes com dor crônica neuropática devido avulsão da raiz do plexo braquial. O objetivo inicial do estudo, que era a redução de dois pontos na EVA, não foi atingido. Porém, houve melhora estatisticamente significante na redução da escala de dor quando comparado ao placebo (Δ9-

THC:CBD reduziu 0,58, P = 0,005, 95% IC -0,98, -0,18; Δ9-THC isolado reduziu 0,64, P = 0,002, 95% IC: -1,03, -0,24). Houve também melhora dos parâmetros de qualidade do sono.

Pacientes com dor crônica devido a anemia falciforme foram avaliados no estudo conduzido por Abrams e colaboradores (2020), que compararam placebo com *Cannabis* rica em Δ9-THC e CBD, por via inalatória, no alívio sintomático. Apesar de não ter havido redução significante nos níveis de dor e sintomas associados, houve uma melhora estatisticamente significante na avaliação do humor dos pacientes ao utilizarem o extrato de *Cannabis* (P = 0,02).

O uso de extrato contendo associação de Δ9-THC e CBD também foi comparado ao placebo por Lichtman e colaboradores (2017), através de spray aplicado na mucosa oral, na avaliação de pacientes com dor crônica oncológica refratários à terapia analgésica otimizada. Os participantes que usaram *Cannabis* apresentaram, quando comparados ao placebo, melhora percentual na avaliação da EVA da dor (P = 0,0854) e em dois dos três instrumentos utilizados para avaliação da melhoria na qualidade de vida.

A avaliação da eficácia da *Cannabis* comparada ao placebo na dor crônica oncológica foi feita no estudo de Johson e colaboradores (2013). Os pacientes avaliados utilizaram spray via mucosa oral contendo THC/CBD, THC ou placebo. O questionário utilizado para avaliação da qualidade de vida apresentou melhora nos domínios envolvendo insônia (54,1 – 40,5, 26% decréscimo) e dor (83,3 – 63,1, 24% decréscimo) nos pacientes que utilizaram THC/CBD ou THC, em comparação ao placebo. Em contraste, foi observado piora no domínio envolvendo náusea e êmese (24,4 – 35,7, 46% de acréscimo).

Outro grupo que avaliou o uso de extratos da planta como adjuvante na dor em pacientes oncológicos foi o de Portenoy e colaboradores (2012). Eles compararam placebo com spray via mucosa oral contendo THC/CBD em doses baixa, média e alta. Os pacientes que utilizaram *Cannabis* relataram maior eficácia analgésica em comparação com o placebo (P = 0,035), sendo mais evidente no grupo de baixa e média dose (P = 0,008, P = 0,039, respectivamente). Os eventos adversos foram dose dependentes, onde o grupo que usou doses altas apresentou sintomas desfavoráveis quando comparados ao grupo placebo.

O estudo brasileiro realizado por Chaves e colaboradores (2020) comparou placebo com óleo rico em Δ9-THC na melhora dos sintomas (Questionário de Impacto da Fibromialgia – FIQ) e da qualidade de vida em mulheres com fibromialgia. O grupo que utilizou *Cannabis* apresentou uma melhora significativa do FIQ ao final do experimento (P<0,001) e, quando comparado ao placebo, apresentou também superioridade nos resultados do questionário (P = 0,005). Foi observado também melhora nos escores relativos a “sentir-se bem”, “nível da dor”, “disposição laboral” e “fadiga”.

Outro estudo envolvendo pacientes com fibromialgia foi o realizado por Van de Donk e colaboradores (2019). Eles comparam os efeitos analgésicos da inalação de quatro formulações de *Cannabis* com proporções diferentes de Δ9-THC e CBD, sendo uma placebo. Não houve diferenças significativas no alívio da “dor espontânea” e a da “dor em choque”. Porém, indivíduos que utilizaram a formulação contendo elevadas concentrações de Δ9-THC e CBD apresentaram uma diminuição de 30% nos valores da EVA quando comparados ao placebo (90% vs. 55% dos pacientes, P = 0,01) A formulação contendo somente Δ9-THC resultou numa melhora do limiar de dor à pressão, quando comparada ao placebo (P < 0,01).

De Vries e colaboradores (2017) não obtiveram resultados favoráveis ao uso da planta na comparação com o placebo. A avaliação dos pacientes com dor abdominal crônica não mostrou diferenças significativas entre a *Cannabis* e o placebo na melhora da escala de dor utilizada (diminuição de 1,6 [37%] contra 1,9 [40%], respectivamente; $F_{1,46}$ = 0,016; P = 0,901). Apesar disso, o estudo mostrou segurança e boa tolerância no uso do extrato da planta.

Notcutt e colaboradores (2004) utilizaram a comparação de quatro formulações contendo diferentes proporções entre Δ9-THC e CBD, incluindo um placebo. Avaliou-se o alívio sintomático, a percepção de efeitos colaterais e a tolerância em pacientes com dor crônica de diversas etiologias. Foi observado maior alívio sintomático nos extratos que continham Δ9-THC ou Δ9-THC associado a CBD (P < 0,001). Os efeitos colaterais foram comumente observados, mas aceitáveis pelos participantes que relataram estar acostumados com os efeitos colaterais das medicações já utilizadas cronicamente.

A dor crônica associada ao HIV tornou-se um desafio à medicina moderna, fato que motivou o estudo realizado por Abrams e colaboradores (2007) a

compararem o efeito da *Cannabis* inalada com o placebo em 50 pacientes com tal diagnóstico. A inalação da formulação gerou redução mediana da dor diária em 34% (variação interquartil = -71, -16) comparada a 17% (variação interquartil = -29,8) com o placebo (P = 0,03). Uma redução de mais de 30% na EVA foi reportada por 52% do grupo exposto à planta quando comparado com 24% do grupo placebo (P = 0,003). A inalação da primeira dose de *Cannabis* gerou redução mediana na dor crônica em 72% comparado a 15% do placebo (P < 0,001 ou = 0,05).

O estudo envolvendo dor crônica por Esclerose Múltipla foi produzido por Zajicek e colaboradores em 2012. Eles comparam extrato oral de *Cannabis* ao placebo na melhora de sintomas de espasticidade muscular, dor difusa e insônia em tais 279 pacientes com tal diagnóstico. Observou-se melhora significativa da dor relacionada à espasticidade muscular nos pacientes expostos ao extrato da planta quando comparado ao placebo (29,4% contra 15,7%; OR 2,26; 95% IC 1,24, 4,13; P = 0,004). Houve melhora também semelhante na avaliação da dor difusa e da qualidade de sono. Não foram observados efeitos colaterais significativos além dos já esperados para a terapia envolvendo fitocanabinoides.

7. DISCUSSÃO

O presente trabalho de Revisão Sistemática pôde observar a existência de testes clínicos envolvendo pacientes com dor crônica de diversas etiologias. Os experimentos que avaliaram dor crônica de origem neuropática foram os mais presentes (cinco estudos), seguidos por dor oncológica (três estudos), fibromialgia (dois estudos), anemia falciforme (um estudo), esclerose múltipla (um estudo), associada ao HIV (um estudo), dor abdominal (um estudo) e de etiologias distintas (um estudo). Isso reforça a abrangência da terapia com a Cannabis em diversos protótipos fisiopatológicos de dor crônica.

As formas de administração e as doses de fitocanabinoides utilizadas em cada ensaio clínico variaram a depender dos autores. Foram avaliados o uso de formulações de administração oral, inalatória, transdérmica e sublingual, com concentrações de compostos que alternaram entre doses isoladas de Δ9-THC, de CBD e de associação entre ambos. Essa heterogeneidade torna-se um desafio nas indicações terapêuticas, resultando em diversos panoramas de prescrição que precisam ser individualizados caso a caso, já que a planta possui cerca de 1.500

substâncias, cada uma com afinidade específica para cada sistema orgânico (TANNEY, 2021).

A incidência de efeitos adversos esteve mais relacionada com preparações contendo maiores concentrações de Δ9-THC, associadas ou não ao CBD. Porém, tais efeitos foram bem tolerados, já que muitos dos pacientes com dor crônica estão habituados aos efeitos adversos das medicações já utilizadas como primeira escolha em suas patologias. Além disso, os ensaios que utilizaram extratos contendo todos os componentes da Cannabis apresentaram menores efeitos adversos e melhor tolerância do que os estudos com fitocanabinoides isolados. Tal explicação pode ser suposta pela presença do efeito comitiva proposto por Ben-Shabat (1998), onde extratos integrais possuem maior segurança devido ao sinergismo entre seus componentes e o Sistema Endocanabinoide.

Apesar de níveis de evidência satisfatórios, os ensaios clínicos ainda carecem de um pequeno número de pacientes avaliados e da falta de protocolos robustos e replicáveis. Possivelmente, tal limitação se dê pelo presente panorama jurídico e legal por trás da proibição da maconha em diversos países, o que dificulta e encarece a produção de evidência científica de maior robustez.

8. CONCLUSÃO

A falta de uma legislação que abranja a terapia envolvendo compostos derivados da planta *Cannabis sativa sp*. em nosso país torna um desafio a criação de protocolos nos moldes da medicina baseada em evidências. Grande parte dos comitês de ética encontram um paradigma para a aprovação de pesquisas que envolvam substâncias ainda consideradas legalmente proibidas, como é o caso da maconha. Esse limbo jurídico onera o estado não só pela falta de acessibilidade à saúde, mas também pelos altos custos envolvendo políticas de segurança pública que visam o encarceramento em massa de populações em vulnerabilidade associadas ao uso da planta.

Sua imensa variabilidade de características físico-químicas, associadas às mudanças de quimiotipo, à temperatura, à umidade e ao meio em que foram cultivadas, tornam seu manejo complexo. Desde o plantio da semente até a extração do fitofármaco, diversas variações dificultam a padronização do extrato em um país multicontinental como o Brasil. É necessário uma abordagem integrada por

profissionais que atuem em toda sua cadeia de produção, desde biólogos e agrônomos a até profissionais da área da saúde e assistência social.

A realização de mais ensaios clínicos para a ampliação do número de evidências científicas se faz mandatória, associado a uma mudança na política criminal e de saúde brasileira, na tentativa de gerar maior acessibilidade para diversos pacientes com dor crônica que poderiam se beneficiar desse tratamento. Pois, sabemos que tais indivíduos são usualmente submetidos à polifarmácia, sujeitos a efeitos colaterais indesejáveis, elevados custos terapêuticos e risco de refratariedade às terapias convencionais.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, DI et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomised, placebo controlled trial. **Annals of Internal Medicine, v. 139, pp. 258-66**, 2003.

ABRAMS, DI et al. Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Netw Open**, 1;3(7), 2020;

Abrams, DI, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. **Neurology**. 13;68(7):515-21, Feb, 2007.

ALMOG, Shlomo, et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial, 2020.

BEN-SHABAT, Shimon, et al. "An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity." **European journal of pharmacology** 353.1: 23-31, 1998.

BERMAN, Jonathan S, et al. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. **Pain**. 112(3):299-306. Dec, 2004.

BERMAN, Paula, et al. "A new ESI-LC/MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in Cannabis." **Scientific reports** 8.1: 1-15, 2018.

BLUM K, MODESTINO EJ, NEARY J, et al. Promoting Precision Addiction Management (PAM) to Combat the Global Opioid Crisis. **Biomed J Sci &Tech Res**, 2:2, 2018.

BOURKE, J. The story of pain: from prayer to painkillers, 2017.

BURNS, H, et al. "[18F] MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor**. Proceedings of the National Academy of Sciences** 104.23: 9800-9805, 2007.

BUSSE, JW, et al. Fluid Lavage of Open Wounds Investigators. Patient coping and expectations predict recovery after major orthopaedic trauma. **Br J Anaesth**. 122(1):51-59. Jan, 2019.

CARDOSO, M. "Classificação, fisiopatologia e avaliação da dor." **Manual de cuidados paliativos ANCP**: 113, 2012.

CARLINI, Elisaldo; CUNHA, Jomar. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 21, n. S1, p. 417S-427S, 1981.

CARVALHO, W and LEMÔNICA L. "Mecanismos centrais de transmissão e de modulação da dor. Atualização terapêutica." ***Brazilian Journal of Anesthesiology***, 48.3: 221-241, 2020.

CHAVES, C et al. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Pain Med**, 21(10):2212-2218, 2020.

CHENKUS, A. History of Cannabis Use: The Origins, 2019. Disponível em: https://www.ohiomarijuanacard.com/post/history-of-cannabis-use-the-origins. Acesso em: 06 out. 2021.

CIAPPARINI, P. "Estudo das propriedades analgésicas e antiinflamatórias de uma fração rica em polissacarídeos pécticos obtida da acerola (Malpighia emarginata) em camundongos." **Universidade Federal do Paraná. Curso de Ciências Biológicas.** Curitiba, PR, 2018.

CLUNY, N et al. A novel peripherally restricted cannabinoid receptor antagonist, AM6545, reduces food intake and body weight, but does not cause malaise, in rodents. **British journal of pharmacology**, v. 161, n. 3, p. 629-642, 2010.

CUNHA, J. “Diretor da Anvisa acena para regulamentação de maconha medicinal”, 2019. Disponível em: https://www1.folha.uol.com.br/colunas/painelsa/2019/05/diretor-da-anvisa-acena-para-regulacao-de-maconha-medicinal.shtml?loggedpaywall#_=_. Acesso em: 06 out. 2021.

DAGORT, A. O posicionamento do judiciário frente à legalização do cultivo da Cannabis para extração medicamentosa e o primeiro caso deferido no Rio Grande do Sul, 2019.

DESANTANA, J et al. "Definição de dor revisada após quatro décadas." ***BrJP*** 3: 197-198, 2020.

DE VRIES, M et al. Pain and Nociception Neuroscience Research Group. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. **Clin Gastroenterol Hepatol**. 2017.

DEVANE, W et al. "Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor." **Science** 258.5090: 1946-1949, 1992.

FEIN, A, PETROV, P, FRANCISCHI, N. e FERREIRA S. "Nociceptores: As células que sentem dor." ***Ribeirão Preto–SP**: **Dor On Line***, 2011.

GAONI, Yechiel, and MECHOULAM Raphael. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. **Journal of the American chemical society** 86.8: 1646-1647, 1964.

GOTTSCHALK, Allan and SMITH, David S. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. **American family physician**, v. 63, n. 10, p. 1979, 2001.

GREEN, G. "The cannabis breeder's bible: The Definitive Guide to Marijuana Genetics, Cannabis Botany and Creating Strains for the Seed Market". **Green Candy Press**, 2005.

GRINSPOON, L. Marihuana reconsidered. Cambridge, **MA: Harvard University Press**, 1971.

HAMA, L. “Nos bastidores de universidades, médicos e especialistas conspiram para a criação de uma agência para regulamentar o uso medicinal da maconha no Brasil”, 2011. Disponível em: https://revistatrip.uol.com.br/trip/remedio-ou-droga. Acesso em: 06 out. 2021.

HOU, J. The Development of Chinese Herbal Medicine and the Pen-ts’ao. **The American Journal of Chinese Medicine,** 05(02), 117–122, 1977.

JOHNSON JR et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. **J Pain Symptom Manage.,** v. 39, n. 2, pp. 167-179, 2010.

JOY, J, WATSON, S and BENSON, J. Marijuana and medicine: assessing the science base. **New York, National Academy Press**, 1999.

KAFIL, T. S. et al. Cannabis for the treatment of Crohn’s disease**. Cochrane Database of Systematic Reviews,** issue 11, 2018.

KAMAL, B, KAMAL, F and LANTELA D."Cannabis and the anxiety of fragmentation—a systems approach for finding an anxiolytic cannabis chemotype." **Frontiers in neuroscience** 12:730, 2018.

KARAM, M. Proibição às drogas e violação a direitos fundamentais. *Law Enforcement Against Prohibition–LEAP Brasil*, 2013.

KAUFMAN, P.Marijuana and Glaucoma. **Arch Ophthalmol.,** v. 116, n. 11, pp. 1512-1513, 1998.

KLAUMANN, P. Wouk, and Thiago Sillas. "Patofisiologia da dor." ***Archives of veterinary science*** 13, no. 1, 2008.

LI, H. An archaeological and historical account of cannabis in China, 1973.

LICHTMAN, A et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Naibiximols Oromucosal Spray as and Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. **J Pain Symptom Manage**, 55(2):179-188.e1., 2017.

LOSURDO, D. Colonialismo e Luta Anticolonial: desafios da revolução no século XXI. **Editora Boitempo**. São Paulo, SP, 2021.

LUNARDON, J. Maconha, Capoeira e Samba: a construção do proibicionismo como uma política de criminalização social. **Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2015. Disponível em: https://www.ufrgs.br/sicp/wp-content/uploads/2015/09/LUNARDON-J.-Maconha-Capoeira-e-Samba-a-construção-do-proibicionismo-como-uma-política-de-criminalização-social.pdf. Acesso em: 05 set. 2021.

MALDONADO R, BAÑOS J and CABAÑERO D. The endocannabinoid system and europathic pain. **Pain.** 157 Suppl 1:S23-S32; Feb 2016.

MARCOMINI, L. A legalização da maconha: uma análise dos impactos econômicos e sociais, 2016. Disponível em:

Https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/155447/000883519.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 05 set. 2021.

MATSUDA, L., STEPHEN J, BROWNSTEIN, M et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature** 346, no. 6284: 561-564, 1990.

MELZACK R, WALL P. The challenge of pain. **New York: Basic Books**; 1996

MIKURIYA, T. Marijuana in medicine: past, present and future. **California medicine,** 110(1), 34–40, 1969.

MUSTO, D. The marihuana tax act of 1937. **Archives of General Psychiatry,** 26(2), pp.101-108, 1972.

NADAL, X, LA PORTA, C, ANDREEA B et al. Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: new insights from knockout studies. **Eur J Pharmacol;** 716:142–57, 2013.

NOTCUTT, W et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. **Anaesthesia**. 59(5):440-52; May, 2004.

PASERO, C & McCARFFERY. M. Neurophysiology of pain and analgesia and the pathophysiology of neuropathic pain. In: Pain **Assessment and Pharmacologic Management.St**. Louis. 1ª Ed. Elsevier, p. 1-12, 2011.

PATEL, N. Capítulo 3 Fisiologia da Dor. **Guia para o Tratamento da Dor em Contextos de Poucos Recursos**, p. 9, 2010.

PERTWEE, R, HOWLETT, A, ABOOD, M et al. "International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. **Pharmacological reviews 62**, no. 4: 588-631, 2010.

PORTENOY R, GANAE-MOTAN E, ALLENDE, S et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. **The journal of pain**, *13*(5). 2012; 438-449.

PRETA, A. "Custo de guerra às drogas daria para vacinar 18 milhões contra a Covid-19", 2021. Disponível em: https://br.noticias.yahoo.com/custo-de-guerra-as-drogas-daria-para-vacinar-18-milhoes-contra-a-covid-19-b42735513.html?guccounter=1&guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xlLmNvbS5ici8&guce_referrer_sig=AQAAAGoTDN-mhMk2_4pITaDStp0wzBNOjkwZ0q_gob7B6zbokP0VomzJu2X4EIZxFh590YlOMtiznZ3RH_bhOm5mRih-zC72FKMhTk1Wub0xLBSFoWvRIZSD3rxoTSZMHYqR7uUANzQ27OAP6VfwO0P7lR-D1PR_fF_4WuPQYSz3pmN1. Acessado em: 06 set. 2021.

RAHN, E, HOHMANN A. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. **Neurotherapeutics**. 6: 713–37, 2009.

RAJA, S, CARR D, COHEN M et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**. 2020.

RIBOULET-ZEMOULI, K. "'Cannabis' Ontologies I: Conceptual Issues with Cannabis and Cannabinoids Terminology." **Drug Science, Policy and Law**, Janeiro, 2020.

ROTHBAUM, N."How Proibition Made Al Capone an Inadvertent Hero", 2017. Disponível em: https://www.thedailybeast.com/how-prohibition-made-al-capone-an-inadvertent-hero. Acesso em: 06 out. 2021.

RUSSO, E. The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: no "strain," no gain. **Frontiers in plant Science, Jan 9;9:1969**, 2019.

SCHEAU, C. et al. Cannabinoids in the pathophysiology of skin inflammation. **Molecules,** v. 25, p. 652, 2020.

SHAUGHNESSY, W. On the preparation of the Indian hemp, or gunjah, **Trans. Med. and Phy. Soc., Bengal**, 71-102, 1838- 40; 421-61, 1842.

SILVA, M. Drogas - Da Medicina à Repressão Policial: a Cidade do Rio de Janeiro entre 1921 e 1945. **Tese (Doutorado em História).** IFCS/UFRJ, Rio de Janeiro/RJ, p.19, 2009.

SMALL, E and CRONQUIST, A. A practical and natural taxonomy for Cannabis. **Taxon**, p. 405-435, 1976.

SOLTESZ, I et al. Weeding out bad waves: towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 5, p. 264-277, 2015.

SOUZA, Y. Sínteses e Aplicações Recentes do∆ 9-Tetraidrocanabinol (THC) e seus Derivados em Química Medicinal. **Universidade Federal de São João del-Rei**, 2017.

STAROWICZ, K and FINN, D. Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. **Advances in Pharmacology**, v. 80, p. 437-475, 2017.

TANNEY, C et al. "Cannabis Glandular Trichomes: A Cellular Metabolite Factory." **Frontiers in Plant Science: 1923”**, 2021.

TEIXEIRA, M. "Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor." **JBA** 1.4: 329-34, 2001.

TREEDE, RD et al. "A classification of chronic pain for ICD-11." **Pain** 156.6: 1003, 2015.

VAN DE DONK, T et al. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. **Pain**.160(4):860-869; 2019.

VELASCO, G, SÁNCHES C and GUZMÁN, M. "Towards the use of cannabinoids as antitumour agents." **Nature Reviews Cancer** 12.6: 436-444, 2012.

WAISELFISZ, J. Mapa da violência 2010: anatomia dos homicídios no Brasil, 2010. Disponível em: https://vdocuments.pub/mapa-da-violencia-2013.html. Acesso em: 06 set. 2021.

WARE A et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. **CMAJ**. 5;182(14); Oct, 2010.

WATTS, G. "Cannabis confusions." **Bmj 332**, no. 7534: 175-176, 2006.

WEIZMAN, L, et al. Cannabia analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. **Neurology**, 2;91(14), 2018.

WESTMORELAND, B, Benarroch E, Daude J et al. Medical neuroscience: an approach to anatomy, pathology, and physiology by systems and levels. **3rd ed. Boston: Little, Brown and Co.** p. 146-54, 1994.

WILSON, R and NICOLL, R. Endocannabinoid signaling in the brain. **Science** 296, no. 5568: 678-682, 2002.

XU, D et al. The effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomati Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. **Curr Pharm Biotechnol**, 21(5):390-402, 2020.

YASMIN-KARIM, S et al. Enhancing the therapeutic efficacy of cancer treatment with cannabinoids. **Front Oncol**., v. 8, n. 114, 2018.

ZAJICEK, J et al. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 83(11):1125-32, Nov, 2012.

ZUARDI, A. History of Cannabis as a Medicine: A Review. **Revista brasileira de psiquiatria** (São Paulo, Brazil: 1999). 28. 153-7. 10.1590/S1516-44462006000200015, 2006.