

USO DOS FITOCANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA

Natália Rodrigues Morais¹

Cláudio Henrique Cerri e Silva²

RESUMO

A erva *Cannabis sativa* é uma das plantas mais conhecidas e cultivadas mundialmente desde a antiguidade, sendo explorado o seu uso medicinal desde então. Suas propriedades farmacológicas e psicoativas se devem aos seus princípios ativos, dentre eles os mais conhecidos e estudados, o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC). Em suma, a enxaqueca é uma doença neurológica que afeta diversas pessoas em todo o globo, especialmente as mulheres, e é considerada uma das condições mais incapacitantes do mundo. O presente trabalho tem como objetivo evidenciar o uso farmacológico da maconha medicinal no tratamento da enxaqueca por meio de uma revisão bibliográfica narrativa. Foram observados resultados positivos e promissores em relação ao uso medicinal dos canabinóides, porém também há preocupações e efeitos colaterais que apresentam riscos importantes à saúde, sendo necessário mais estudos acerca do seu uso terapêutico para a migrânea.

Palavras-chave: *Cannabis*; CBD; THC; Canabidiol; Enxaqueca.

USE OF PHYTOCANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF MIGRAINE

ABSTRACT

The herb *Cannabis sativa* is one of the best known and most cultivated plants worldwide since ancient times, and its medicinal use has been explored ever since. Its pharmacological and psychoactive properties are due to its active principles, among them the best known and studied, cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC). In short, migraine is a neurological disease that affects several people around the globe, especially women, and is considered one of the most disabling conditions in the world. The present paper aims to highlight the pharmacological use of medical marijuana in the treatment of migraine through a narrative literature review. Positive and promising results were observed regarding the medicinal use of cannabinoids, but there are also concerns and side effects that present important health risks, requiring further studies on its therapeutic use for migraine.

Keywords: *Cannabis*; CBD; THC; Cannabidiol; Migraine.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - CEUB

² Professor do Centro Universitário de Brasília - CEUB

1 INTRODUÇÃO

O uso de *Cannabis sativa* com fins medicinais data desde os tempos antigos e se estende até os dias atuais. O primeiro registro histórico se dá no livro chinês de Pen Ts'ao Ching de 2.700 a.C, que é considerado a primeira farmacopéia da história, relatando o seu uso para o tratamento de dores articulares, como gota e reumatismo, malária e memória fraca. Também há evidências de seu uso por outras populações como egípcios e indianos que utilizavam para tratamento de acometimentos vaginais e gastrointestinais, febres, cólera, glaucoma, dores fortes, convulsões, ansiedade e em rituais religiosos (KLUMPERS et al., 2019).

Além do uso medicinal, as fibras da maconha também eram utilizadas para a confecção de cordas, redes, papel, tecidos e como decorações. Seus frutos eram importantes componentes da alimentação, fazendo parte de receitas e chás e para a produção de óleos. Estas utilizações eram bem comuns na China e na Índia, mas também podem ser encontradas no continente europeu (KLUMPERS et al., 2019).

No Brasil, sua história com a planta teve início no ano de 1808. O contato com a maconha se deu por meio da sua chegada com as pessoas escravizadas vindas do continente africano. Pouco depois a erva se tornou popular entre a coroa portuguesa sendo amplamente utilizada (ZUARDI, 2006).

No ano de 1839, após a publicação de um artigo escrito pelo médico militar William O'Shaughnessy relatando sua experiência bem sucedida ao utilizar tintura canábica para tratar um bebê que estava tendo convulsões, o uso de *Cannabis* medicinal cresceu na Europa. Pouco depois em 1889, um artigo foi publicado na revista médica *The Lancet* demonstrando a aplicabilidade de *Cannabis sativa* no tratamento da dependência do ópio e sua ação antiemética, desta forma nos anos seguintes à publicação do artigo a maconha foi consolidada como um novo medicamento na Europa e nos Estados Unidos (RUSSO, 2017).

Atualmente dentro da história da maconha medicinal, as principais substâncias químicas ativas da planta, o canabidiol (CBD) e o delta 9-tetrahidrocanabinol (THC), foram isolados em 1963 pelos professores Raphael Mechoulam e Yehiel Gaoni, no departamento de química medicinal e produtos naturais, da escola de medicina da universidade hebraica de Jerusalém. Nos anos 2000 foram descobertos os canabinóides internos e seus receptores em diversas células do organismo, com isso foi descoberto o sistema endocanabinóide e os cientistas começaram a estudá-lo a fundo demonstrando bastante potencial de seu possível uso clínico relacionado a diversas áreas (AMAME, 2022).

O delta 9-tetrahidrocanabinol, também conhecido por THC, e o canabidiol, também chamado de CBD, são as duas principais substâncias químicas ativas da maconha. Ambos são fitocanabinóides, entretanto apresentam ações diferentes no organismo. O THC é um composto psicoativo, ou seja, tem grande atividade no sistema nervoso central. Apesar de ser utilizado no tratamento de pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) ou que fazem quimioterapia por aumentar o apetite e ter atividade antiemética, há evidências que o seu uso pode levar a efeitos negativos, dentre eles diminuição das atividades cerebrais relacionadas à atividade cognitiva e à movimentação (ALMEIDA et al., 2022). O CBD por outro lado não é um psicoativo, mas em contrapartida apresenta atividade anti inflamatória, promove a apoptose das células, impede a proliferação e migração celular. Diante destes efeitos o canabidiol possui um grande potencial de se tornar um tratamento eficaz para muitas

doenças e acometimentos como a epilepsia, doença de Alzheimer, mal de Parkinson, ansiedade, dores crônicas, câncer e enxaqueca (PERNONCINI et al., 2014).

A enxaqueca, também chamada de migrânea ou hemialgia, é uma doença genética neurológica crônica. Esta doença acomete diversas pessoas em todo o mundo e está listada entre as condições mais incapacitantes, fazendo com que os indivíduos afetados percam dias de trabalho, estudo e produtividade durante as crises, além dos gastos constantes com medicações para tratamento. Ela é caracterizada por uma forte dor de cabeça pulsante podendo ser uni ou bilaterais, fotossensibilidade, náuseas e emese. As crises muitas vezes geram dores incapacitantes e demandam atendimento médico para o seu tratamento e caso não sejam tratadas adequadamente podem durar até 72 horas (BO et al., 2022). Apesar de sua fisiopatologia não ser totalmente compreendida, sabe-se que ela pode ser causada por diversos fatores, como: oscilações e desequilíbrios hormonais, exposição prolongada a fortes estímulos luminosos, sono inadequado, desidratação, alimentação inadequada e estresse (SOUZA et al., 2020).

O presente trabalho tem como objetivo analisar o potencial farmacológico dos principais fitocanabinóides de *Cannabis sativa* direcionado a sua aplicabilidade para o tratamento da migrânea.

2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa de artigos científicos nos idiomas português e inglês publicados nos últimos dez anos obtidos por meio das bases de dados PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online), EBSCO (Business Source Complete) e Google Acadêmico pesquisados por meio das palavras chave: *Cannabis*, CBD, THC, Canabidiol e Enxaqueca.

Para o desenvolvimento do mesmo foram incluídos artigos publicados dentro do período definido de dez anos, até o ano de 2013, que abordassem de forma robusta aspectos importantes para o trabalho como epidemiologia, fisiopatologia e características da enxaqueca, farmacodinâmica, farmacocinética, toxicologia e propriedades farmacológicas dos fitocanabinóides e funcionamento do sistema endocanabinóide. Foram excluídos artigos anteriores a 2013, em outros idiomas além do português e inglês e que abordaram assuntos destoantes do foco do projeto ou que relataram pesquisas sem relação a temática.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Enxaqueca

A enxaqueca é uma doença neurológica hereditária que gera fortes dores de cabeça de natureza palpitante geralmente unilateralmente no crânio, mas também pode ocorrer bilateralmente na região occipital e frontal. Suas características principais são dores fortes

latejantes, fotossensibilidade, fonofobia, náuseas, vômitos e agravamento da dor ao realizar esforço ou movimentos corporais (KHAN et al., 2021).

Este acometimento está listado entre as dez maiores condições incapacitantes do mundo e afeta em média 15% da população mundial de acordo com pesquisas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2016). Deste modo, a doença supracitada é a segunda doença que mais causa incapacitação em termos gerais e a primeira quando se trata da população feminina mundial (AGUILAR-SHEA et al., 2022). Nos Estados Unidos a enxaqueca chega a afetar cerca de 44,5 milhões de pessoas, sendo em sua maioria, mulheres. Além disso, esta enfermidade é responsável por 20% das consultas laboratoriais, 5% das admissões hospitalares e 4,4% das consultas médicas gerais mundiais (KHAN et al., 2021). No Brasil aproximadamente 31 milhões de brasileiros sofrem com a enxaqueca, dentre as quais a maioria são mulheres (ANCHIETA, 2021).

A enxaqueca pode ser classificada de acordo com a intensidade da dor que o paciente sente e com a frequência de ocorrência da doença sendo crônica ou episódica, mas é classificada principalmente de acordo com a presença ou não de uma aura, sendo ela uma manifestação de sintomas sensoriais, principalmente visuais e vocais, deste modo, enxaqueca com aura ou enxaqueca sem aura (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2013). Além do mais, a manifestação deste acometimento ocorre em episódios que duram de 4 a 72 horas e podem ser divididos em quatro fases principais que antecedem e sucedem a dor intensa característica da doença (GIFFIN et al., 2018).

A fase inicial da doença é chamada de fase premonitória e seus sintomas são alterações de humor, desejos alimentares, dificuldade de concentração, irritabilidade, bocejos frequentes, fadiga, fonofobia e rigidez no pescoço. Esta etapa pode iniciar-se dias ou horas antes do ataque doloroso da enxaqueca e pode se prolongar até as fases finais do episódio da doença. Estudos realizados com exames de imagem revelaram um aumento no fluxo sanguíneo na região hipotalâmica durante a manifestação dos sintomas premonitórios indicando uma importante relação entre o hipotálamo e o início dos ataques de enxaqueca (GOADSBY et al., 2017).

A segunda etapa da enxaqueca é conhecida como fase da aura. Esta fase ocorre em um terço dos pacientes que sofrem com este acometimento, ocorrendo principalmente nas mulheres. As manifestações são déficits neurológicos transitórios que são reversíveis e ocorrem unilateralmente com duração de cinco minutos a uma hora. Pode anteceder a dor além de prolongar-se até o início da dor ou iniciar juntamente com a fase das dores de cabeça (GOADSBY et al., 2017). A ocorrência dos sintomas descritos se dá por meio da despolarização do córtex e a formação de uma onda transitória que são eventos conhecidos como depressão de propagação cortical. A ocorrência da aura é um sintoma neurológico focal caracterizado por alterações visuais, motoras e vocais. As principais manifestações são as visuais, sendo elas as cintilações visuais na forma de pontos ou bastões e parte do campo de visão desfocado formando um ponto cego. Os demais sintomas incluem afasia (dificuldade para falar), fraqueza e formigamento das extremidades corporais (SCHOENBAUM et al., 2013).

A terceira fase é a da dor de cabeça e ela pode iniciar-se de forma gradual e progressiva ou de forma repentina. Nesta etapa a atividade hipotalâmica desencadeia a ativação das vias

sensoriais do sistema trigeminovascular e por meio deste são liberados mediadores inflamatórios que iniciam sinais ao longo do sistema e desencadeiam a dor. Os sintomas desta fase são dor de cabeça pulsante e unilateral que podem variar de moderada a extrema, náuseas e vômitos, fotofobia (sensibilidade à luz), fonofobia (sensibilidade ao som), osmofobia (sensibilidade a odores) e agravamento dos sintomas ao realizar atividades e movimentações corporais, principalmente da cabeça (KHAN et al., 2021).

A última fase da doença é a fase pós dromal, sendo popularmente conhecida como “ressaca da enxaqueca”, pois ocorre após a manifestação dolorosa da doença e suas manifestações são fonofobia, dificuldade de concentração, sonolência, cansaço, alterações de humor e redução do apetite. É observado uma forte relação entre a intensidade da dor sentida na etapa de dor de cabeça e os sintomas desta fase final (AGUILAR-SHEA et al., 2022).

As crises de enxaqueca podem ser desencadeadas por inúmeras situações, sendo em sua maioria, comuns no dia a dia de diversas pessoas, as mais corriqueiras são: alterações no sono, como dormir mais ou menos do que o necessário, deixar de fazer alguma refeição, beber pouca água, principalmente em dias quentes, exposição a sons altos, cheiros e luzes fortes, emoções intensas, principalmente estresse, ansiedade e tensão, muitas horas em frente a telas e monitores e até mudanças climáticas. A ingestão de alguns alimentos também podem ser gatilhos para a doença como café, energéticos e refrigerantes, bebidas alcoólicas, leite, chocolates, queijos amarelos, produtos industrializados ricos em sódio, conservantes e aditivos como temperos prontos, macarrão instantâneo, embutidos e salgadinhos. Além do mais, um dos principais estopins das crises são as mudanças hormonais, afetando especialmente as mulheres por conta do ciclo menstrual (GROSS et al., 2019).

Para o diagnóstico da enxaqueca o paciente deve relatar no mínimo cinco crises de dores na cabeça apresentando ao menos dois dos principais sintomas como dor unilateral, dor pulsátil, dor moderada ou intensa e agravamento dos sintomas ao realizar atividades. Além destes, também é necessário apresentar fotofobia, fonofobia ou náuseas e vômitos. Para a determinação se a doença se apresenta de forma episódica ou crônica é analisada a frequência de manifestação da mesma. Se a enxaqueca estiver presente em menos de quinze dentro de um mês é caracterizada uma enxaqueca episódica, caso contrário, se o paciente sofrer com a doença por mais de quinze dias por mês é caracterizada uma enxaqueca crônica (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2018).

3.2 *Cannabis sativa*

Cannabis sativa, popularmente conhecida como maconha, marijuana, cânhamo das índias e entre outros, é uma planta cultivada em todo o mundo, conhecida principalmente pelo seu uso recreativo. Entretanto, esta erva apresenta um grande potencial farmacológico por conta de seus princípios ativos que totalizam mais de 500 compostos químicos biologicamente ativos dentre os quais, 60 são canabinóides. As substâncias presentes na planta que apresentam efeitos farmacológicos no organismo são chamadas de canabinoides e esta classificação abrange os fitocannabinóides, endocannabinóides e os canabinóides sintéticos (KISKOVÁ, 2019).

Os principais canabinóides são o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC). O CBD foi isolado e elucidado pelo professor e químico conhecido como “pai da maconha medicinal” Raphael Mechoulam em 1940 e 1963, respectivamente. Já o THC foi extraído pela primeira vez em 1942 e estudado em 1964 também por Raphael Mechoulam juntamente com o professor Yechiel Gaoni (ZUARDI, 2006).

A planta *Cannabis sativa* pode ser classificada em três tipos diferentes de acordo com a quantidade de CBD e THC encontrada em cada um deles. A planta do tipo I possui altas quantidades de THC e também é chamada de tipo droga. O tipo II, também conhecido como intermediário, apresenta maior quantidade de CBD e níveis de THC variáveis, mas nunca superando as concentrações de canabidiol. O tipo III, conhecido como tipo de fibra ou cânhamo, é utilizado industrialmente, pois possui o CBD como seu principal fitocanabinóide encontrado na erva, onde as quantidades de THC são inferiores a 0,3% e as de CBD se encontram entre 10 a 12% (ELSOHLY et al., 2017).

3.3 Sistema endocanabinoide

Nas membranas celulares de diversos tipos de células do organismo humano são encontradas estruturas protéicas que formam os receptores canabinóides, sendo eles os receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e receptores canabinóides tipo 2 (CB2). Estes receptores respondem aos estímulos gerados pelos canabinóides endógenos conhecidos como endocanabinóides, sendo os principais dentre eles a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG). Além disso, eles também podem ser estimulados pelos canabinóides exógenos encontrados principalmente na maconha chamados de fitocanabinóides, sendo os mais importantes o canabidiol e o tetrahydrocannabinol. Desta forma, o sistema endocanabinoide é um sistema de receptores de membrana celular que desempenha importante participação na homeostase energética do corpo, metabolismo, ingestão de alimentos e gasto de energia, além de participar de processos cognitivos e percepção da dor (KLUMPERS et al., 2019).

Tanto o CB1 quanto o CB2 fazem parte da família de receptores acoplados à proteína G e este grupo é um dos maiores responsáveis por gerar respostas biológicas no organismo, tanto que é um dos alvos centrais da maioria dos medicamentos. Ao ativar a proteína G a principal resposta gerada é a diminuição da troca de informações entre os neurônios. Desta forma, a interação entre os receptores canabinóides e os fitocanabinóides é vista como uma possível via terapêutica (LU et al., 2021).

O CB1 é predominantemente encontrado no sistema nervoso central (SNC), especialmente no bulbo olfativo, hipocampo, gânglios basais, núcleo accumbens, glândula pituitária e no cerebelo. Também é encontrado na região do córtex cerebral, hipotálamo, tronco cerebral, corno dorsal da medula espinhal, septo e amígdala, porém de forma mais moderada. Além disso, pode ser encontrado em baixa quantidade no tálamo e corno ventral da medula espinhal (REZENDE et al., 2023).

Os receptores CB2 são encontrados em células do sistema imunológico, adipócitos e vasos sanguíneos e os efeitos gerados em decorrência de sua ativação estão relacionados à

fisiologia e metabolismo do organismo, tais como a modulação da resposta imunológica e efeitos anti inflamatórios (ZOU et al., 2018).

Os endocanabinóides são produzidos pelo sistema nervoso central, quando sua síntese é estimulada, desempenhando um importante papel de controle da atividade sináptica entre neurônios, atuando como mensageiros retrógrados. Além disso, há substâncias que controlam a produção dos endocanabinóides, sendo elas os glicocorticóides e a leptina. Os glicocorticóides além de desempenharem a sua função de sinalizar ao organismo que estão ocorrendo situações de estresse como grandes perdas sanguíneas, ferimentos graves, baixa nutricional ou estresse psicológico, também induzem a produção dos canabinóides endógenos. A leptina, por sua vez, impede que a produção dos mesmos seja estimulada, além de promover o uso de reservas de energia e a busca por alimentos quando o organismo se encontra em estado de jejum. A atuação conjunta destes dois hormônios contribuem fortemente para a homeostase do corpo devido a sua atuação direta na produção dos endocanabinóides e indireta no sistema endocanabinóide (REZENDE et al., 2023).

O sistema endocanabinóide desempenha um importante papel na homeostase do organismo por meio da regulação das atividades neurais e fisiológicas. Além de promover comunicação entre o SNC e os estímulos vindos da periferia corporal e ação conjunta entre eles, por conta da atividade de seus receptores periféricos e centrais (KLUMBERS et al, 2019).

A ativação dos receptores CB1 pelos canabinóides têm como resposta o impedimento da secreção de neurotransmissores além de dificultar a propagação do potencial de ação o que bloqueia a troca de informações entre os neurônios de forma temporária ou por um período de tempo maior gerando uma inibição de transmissão sináptica duradoura (LU et al., 2021).

Por conta da resposta gerada mediante a ativação e sua localização em neurônios nociceptivos, os receptores CB1 são capazes de reduzir o processamento do SNC de estímulos dolorosos vindos do sistema nervoso periférico, o que corrobora o efeito analgésico da maconha (ZOU et al., 2018).

Devido a localização dos receptores CB1 em diversas estruturas do SNC, os princípios ativos da maconha têm a capacidade de gerar muitos efeitos variados e em vários aspectos do organismo. O cerebelo é responsável pela coordenação motora, o núcleo accumbens gera as sensações de prazer e recompensa, a amígdala tem atuação em respostas emocionais ao medo, estresse e memórias desagradáveis, o hipotálamo monitora e controla o estado fisiológico do corpo mantendo a homeostase do organismo. Como há numerosos receptores CB1 nestas regiões os canabinóides, especialmente o THC, têm a capacidade de gerar respostas como redução da coordenação motora, aumento das sensações de prazer ao comer, rir e em atos sexuais, diminuição da ansiedade, sensação de relaxamento e tranquilidade e aumento do apetite. Entretanto, pelo mesmo motivo podem ser geradas as sensações de paranóia e pânico, além da dependência e o vício (HUESTIS et al., 2019).

Os efeitos negativos do uso crônico e prolongado da maconha medicinal podem ser explicados por conta da ativação, principalmente pelo THC, de receptores presentes no hipocampo e córtex cerebral, uma vez que estas estruturas são responsáveis pelo

armazenamento de memórias e estão relacionadas à aprendizagem e raciocínio lógico. O uso exacerbado e por longos períodos podem ocasionar dificuldades de aprendizagem, déficit de memória e falta de motivação. Além de que, as respostas ocasionadas no núcleo accumbens podem ocasionar o vício e a dependência psicológica (HUESTIS et al., 2019).

3.4 Tetrahidrocanabinol e Canabidiol

O fitocanabinóide THC causa fortes efeitos psicotrópicos no organismo como euforia, ansiedade, pânico e paranóia. Além disso, ele é a principal substância de *Cannabis* responsável por causar o vício (ALMEIDA et al., 2022).

O THC tem a capacidade de ativar os receptores canabinóides CB1 e CB2. Os efeitos da ativação do CB1 por este canabinóide são intensas atividades psicotrópicas, analgesia (alívio da dor), hipotermia (redução da temperatura corporal), hipolocomoção (redução da agitação) e catalepsia (ausência de movimentação corporal). Já a ativação do CB2 tem como resultado atividades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antiespasmódicas. O tetrahidrocanabinol é de interesse farmacológico por conta de seus efeitos no organismo que podem ser utilizados de forma terapêutica para o tratamento de dores, estimular o apetite, reduzir náuseas e vômitos e atuar como relaxante muscular (LAFAYE et al., 2017).

A inalação de quantidades superiores a 3 mg e a ingestão maior que 20 mg da substância supracitada pode levar a efeitos tóxicos, tais quais: dificuldade de concentração, problemas de memória, dificuldade motora e conjuntivite. Já doses superiores a 300 mg, independente da forma de administração, podem ocasionar pânico, hipotensão, ansiedade, delírio, ataxia e depressão respiratória. O seu uso de forma crônica causa déficit de memória e atenção, além da dificuldade de assimilação de informações (KISKOVÁ, 2019).

O CBD, ao contrário do THC, não possui atividade psicotrópica, entretanto apresenta importantes efeitos farmacológicos como sua ação antiemética, analgésica, anti-inflamatória, antioxidante, ansiolítica, neuroprotetora e anticonvulsiva (LAFAYE et al., 2017).

Após ser metabolizado, o principal metabólito resultante são os derivados hidroxilados do 7-carbonil. Estas substâncias têm a capacidade de reduzir a formação de espécies reativas de oxigênio (EROS) e óxido nítrico, bloqueiam a formação do fator de necrose tumoral (TNF- α), citocinas pró-inflamatórias e interleucinas, dentre elas: interleucina (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 e fator nuclear (NF)- κ B. Podem ser encontrados no sangue e na urina, mas principalmente por serem excretados pela via renal, e alcançam altas concentrações na mesma após 1h da exposição ao CBD (LUCAS et al., 2018).

3.5 Os fitocanabinóides no organismo

A farmacocinética de medicamentos derivados da maconha varia bastante de acordo com a via de administração e forma farmacêutica utilizada, além de que os efeitos gerados podem ser diferentes de acordo com as doses e formulações. As formas de administração

mais comuns são por via oral e inalatória. O uso oral geralmente ocorre por meio de óleos extraídos da planta com altas concentrações dos fitocannabinóides. Já os métodos mais comuns para a inalação são o uso de vaporizadores e o fumo (NEWMAYER et al., 2016).

A administração por inalação e por via venosa apresentam farmacocinética semelhante no organismo. O pico de concentração plasmática de CBD e THC acontece rapidamente sendo alcançado dentro do intervalo de 3 a 10 minutos e ambas as vias evitam o metabolismo de primeira passagem. Por meio da inalação a biodisponibilidade das substâncias variam de 10 a 35%, pois há diversos fatores que interferem na quantidade que foi inalada, tais quais: volume inalado, tempo de retenção da respiração, número de inalações, duração e intervalo entre elas e dispositivo utilizado para realizar a inalação (GASTON et al., 2017).

Ambos os princípios ativos, THC e o CBD, são substâncias lipofílicas e por conta disso apresentam baixa biodisponibilidade via oral, aproximadamente 6%, além de sofrerem um longo efeito de primeira passagem pelo fígado o que acarreta em um maior tempo para a absorção e atingir o pico de concentração plasmática. Desta forma, as administrações via oral são mais recomendadas para pacientes que farão um tratamento por um período de tempo maior e não são ideais para aqueles que buscam um alívio sintomático imediato (GASTON et al., 2017).

Após a absorção, os cannabinóides são distribuídos pelo organismo rapidamente, sobretudo por órgãos que possuem alta vascularização como coração, cérebro, pulmões e fígado. Entretanto, o processo de distribuição pode ser afetado por alguns fatores como tamanho e composição corporal e alterações na permeabilidade das barreiras entre o sangue e os tecidos. Devido a característica lipossolúvel destas substâncias elas podem se acumular nos tecidos adiposos do corpo após longos períodos de uso, o que pode resultar em novas distribuições sistêmicas caso haja estímulos como a perda de peso (CHAYASIRISOBHON, 2021).

A metabolização do THC é predominantemente hepática sendo realizada pelas isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP450, mas também ocorre em menores quantidades no intestino delgado e no cérebro, uma vez que estes órgãos também produzem a CYP450. Os principais metabólitos resultantes são o 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), e o 11-carboxi-THC (11-COOH-THC). O 11-OH-THC é um metabólito ativo com forte atividade psicotrópica eliminado principalmente nas fezes. Já o 11-COOH-THC é uma substância inativa predominantemente eliminada na urina. A eliminação destes compostos do organismo pode ocorrer por até cinco dias (LUCAS et al., 2018).

O CBD também é metabolizado no fígado, porém pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 resultando no metabólito 7-hidroxi canabidiol que posteriormente é eliminado em sua forma intacta ou conjugada com glucoronídeo, principalmente via fecal e em menor quantidade via urinária. A biodisponibilidade do canabidiol varia de acordo com a via de administração utilizada, onde a via oral apresenta as menores quantidades e a via inalatória apresenta em média 31%, podendo chegar a 45% de disponibilidade. O tempo de meia vida biológica do CBD é longa, sendo de aproximadamente 6h após administração intravenosa, 4h via inalatória e de 2 a 5 dias via oral (LUCAS et al., 2018).

O tempo de meia vida biológica destes canabinóides é bastante variável uma vez que está fortemente relacionado a quantidade de massa corporal, em especial a quantidade de tecido adiposo, que cada indivíduo possui. Maiores concentrações de adipócitos levam a uma distribuição lenta destas substâncias pelo organismo e um maior acúmulo tecidual (GASTON et al., 2017).

Os canabinóides apresentam interações medicamentosas, uma vez que podem acarretar em um aumento do metabolismo levando a uma metabolização mais rápida do que o esperado do medicamento e a redução das suas atividades farmacológicas. Além disso, podem aumentar a ocorrência de efeitos adversos. Estas atividades se devem ao fato de que o THC e o CBD têm a capacidade de atuar sobre as isoenzimas do citocromo P450 ativando a ação das isoenzimas CYP1A2, CYP3A4 e CYP2D6, que atuam, principalmente, no metabolismo de medicamentos (BRIDGEMAN et al., 2017).

Ademais, o CBD pode interferir no transporte e distribuição de outros fármacos, pois inibe a atuação da glicoproteína-P que é proteína responsável por essas atividades em diversos medicamentos. Além disso, também há a possibilidade da atividade farmacológica dos canabinóides sofrer interferência ao ser administrada juntamente com outros remédios levando a uma redução de suas concentrações e suas atividades (LUCAS et al., 2018).

O uso de canabinóides em organismos em processo de desenvolvimento e amadurecimento, como em bebês, crianças e adolescentes, pode ser bastante prejudicial, pois podem gerar prejuízos no desenvolvimento cerebral e nos processos cognitivos, dificuldade de aprendizagem e concentração, dependência e vício, depressão e melancolia. Diante disso, o uso da maconha medicinal por mulheres gestantes e lactantes deve ser cauteloso, dado que após o uso do THC ele pode ser encontrado em concentrações leves a moderadas no leite materno, além de ter a capacidade de atravessar a barreira placentária (CHAYASIRISOBHON, 2021).

O uso de medicamentos derivados da maconha apresenta riscos, uma vez que a curto prazo pode causar alterações na memória e na coordenação motora, além de gerar episódios de psicose e paranóias após a administração de altas doses. A longo prazo pode acarretar em uma maior tendência a desenvolver problemas psicológicos como a depressão, ansiedade e esquizofrenia, alterações e atrasos em processos cognitivos, de memória e aprendizagem, problemas cardiovasculares e respiratórios, como a bronquite crônica e o acidente vascular cerebral (AVC). Ademais, pode ser desenvolvida a síndrome de hiperemese, que ocorre por conta do uso crônico e prolongado da planta ocasionando náuseas e vômitos frequentes (BRIDGEMAN et al., 2017).

3.6 Maconha medicinal e enxaqueca

O sistema endocanabinóide desempenha um importante papel na enxaqueca, por conta de seus receptores localizados principalmente em estruturas do sistema nervoso e ter atuação na percepção e processamento da dor. Deste modo, os fitocanabinóides apresentam forte potencial para serem utilizados farmacologicamente no tratamento da enxaqueca uma

vez que apresentam diversas atividades farmacológicas ao interagirem com os receptores canabinóides (ZOU et al., 2018).

Diversas estruturas, substâncias e sistemas estão envolvidas no desenvolvimento das crises da enxaqueca, porém as principais são o sistema endocanabinóide, o sistema trigeminovascular, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), a membrana dura-máter do cérebro e o receptor vanilóide transitório do tipo 1 (TRPV1). O sistema trigeminovascular é uma rede de neurônios nociceptores que se originam próximo ao gânglio trigeminal e se estendem para o interior de todo o crânio abrangendo vasos sanguíneos e as camadas cranianas, em especial a dura-máter. Estes componentes estão intimamente ligados à doença, pois devido a ativação do sistema trigeminovascular, principalmente na região da dura-máter, que ocorre majoritariamente por causa da liberação de CGRP, são ocasionadas as dores características da migrânea (FERREIRA, 2022). Além do mais, o receptor TRPV1 é um dos responsáveis por ocasionar dores e inflamações neurológicas (VILELA, 2013).

O canabidiol tem a capacidade de penetrar nos tecidos das meninges, medula espinal cervical, ponte medular, gânglios do trigêmeo e plasma. Deste modo ele alcança estruturas afetadas pela enxaqueca ou que contribuem para o desenvolvimento das crises da doença, possibilitando a sua ação nos locais ideais. Entretanto, ele não se acumula e, conseqüentemente, não apresenta efeitos a longo prazo (CHAYASIRISOBHON, 2021).

Estudos realizados com modelos animais demonstraram que o CBD ao interagir com os receptores canabinóides foi capaz de reduzir a comunicação entre nociceptores, neurônios responsáveis por captar e transmitir a sensação dolorosa, e o processamento destes estímulos pelo SNC. Diante disso, medicamentos derivados da maconha apresentam atividades analgésicas, além de efeitos anti-hiperalgésicos (sensação aumentada de dor a estímulos dolorosos) e anti-alodínicos (sensação de dor a estímulos que não são dolorosos), reduzindo substancialmente as dores causadas pela enxaqueca. Em doses baixas a hiperalgesia foi bastante reduzida e em doses mais altas foi completamente abolida (GRECO et al., 2023).

Ademais, também foi observado que o canabidiol suprimiu a produção de citocinas, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio (EROs) e prostaglandinas, que são importantes mediadores pró-inflamatórios que participam do desencadeamento das crises de enxaqueca por meio das inflamações dos tecidos envolvidos, como a dura máter. Além disso, o CBD foi capaz de impedir a produção de CGRP, sendo ele uma substância fundamental para o desenvolvimento da enxaqueca (GRECO et al., 2023).

Experimentações em animais revelaram que o CBD reduziu os níveis da citocina pró-inflamatória interleucina 6 (IL-6) na medula e nos gânglios trigeminais, porém não teve efeitos sob o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que também é uma substância envolvida na geração de inflamações. Além disso, não houve uma redução nos níveis de hidroxilase amida de ácido graxo (FAAH), que é uma enzima com ação de hidrolisar a anandamida (POUDEL et al., 2021).

Estudos realizados demonstraram uma diminuição de 40% na frequência de ocorrências de crises de enxaqueca. Ademais, pacientes que realizaram o tratamento por meio da maconha medicinal relataram um maior alívio dos sintomas, sendo ele de 75,82%,

em comparação aos que utilizaram medicamentos convencionais, resultando em uma melhora sintomática de 51%. Além disso, pacientes relataram uma redução significativa dos sintomas de náusea e êmese durante as ocorrências da doença e em 39,7% dos casos os canabinóides cessaram completamente as crises (OKUSANYA et al., 2022).

Pesquisas constataram que não há uma grande relação entre diferentes concentrações dos canabinóides administrados e os resultados obtidos. Além disso, pessoas que utilizaram concentrados de THC e CBD relataram um maior alívio dos sintomas da enxaqueca do que indivíduos que realizaram a inalação da flor da maconha. Outrossim, foi observado um maior desenvolvimento de tolerância medicamentosa ao uso da flor em relação ao concentrado, sendo utilizado ao longo do tempo menores doses do concentrado para a obtenção dos resultados esperados e o contrário foi notado nos pacientes que utilizaram a flor. Também foi notório um maior efeito analgésico ao uso da maconha medicinal em homens do que em mulheres, indicando possíveis resultados diferentes entre os sexos (CUTTLER et al., 2020).

Poudel e colaboradores, analisando diversos estudos, observaram que o principal método utilizado pelos indivíduos era o fumo e a vaporização e que o uso combinado de CBD com o THC geram bons resultados como método profilático e como tratamento de casos agudos da enxaqueca. Além do mais, muitos pacientes revelaram terem substituído o uso de medicamentos convencionais, como analgésicos, antiinflamatórios, antieméticos e paracetamol, pela maconha medicinal. Cerca de $\frac{2}{3}$ dos pacientes reduziram significativamente o consumo de medicações para enxaqueca (POUDEL et al., 2021).

Ademais, pacientes relataram uma melhora duradoura de sua saúde e bem estar após o uso prolongado da maconha medicinal. Além disso, grande parte dos indivíduos são favoráveis ao uso dos canabinóides como forma de tratamento, relatando mais efeitos positivos do que negativos, como a melhora considerável nas dores experimentadas durante as crises da enxaqueca e redução da frequência e duração dos episódios da doença (POUDEL et al., 2021).

Entretanto, também foi constatado que o uso prolongado ou em altas doses da maconha medicinal pode gerar quadros de cefaleia por excesso de medicação e tolerância, sendo necessário o uso de maiores doses para alcançar resultados efetivos após o período aproximado de seis meses. Outrossim, também podem ser gerados efeitos mais graves ao longo do tempo de uso, como síndrome da vasoconstrição cerebral reversível, neuroinflamação das meninges e AVC. Também foi relatado em 43,75% dos casos a ocorrência de efeitos adversos leves, tais quais sonolência (OKUSANYA et al., 2022).

4 CONCLUSÃO

Ao longo do presente trabalho foram exploradas as propriedades farmacológicas dos fitocannabinóides, THC e CBD, obtidos a partir de *Cannabis sativa* e os resultados alcançados após estudos realizados acerca do seu uso para o tratamento da enxaqueca. É notório que há diversos resultados positivos e de grande valor que a maconha medicinal pode proporcionar para os seus usuários, tais quais a significativa redução nas ocorrências da doença e na dor

sentida durante as crises, a menor necessidade de utilizar medicamentos convencionais e menor toxicidade dos canabinóides em relação aos medicamentos tradicionais.

Entretanto, é de extrema importância ter atenção aos resultados que apresentam risco à saúde observados nas pesquisas, como o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, respiratórias e psicológicas graves associadas ao uso prolongado e/ou de altas doses. Além das alterações geradas em curto prazo, os prejuízos causados em crianças, bebês e jovens e os riscos do desenvolvimento de dependência psicológica da maconha. Outro importante aspecto são os resultados obtidos sugestivos de desenvolvimento de tolerância à maconha medicinal e os efeitos colaterais gerados.

Desta forma, apesar da maconha medicinal apresentar resultados animadores e promissores quanto ao seu uso terapêutico para a enxaqueca se faz necessário a realização de mais estudos e pesquisas a esse respeito, uma vez que há uma grande escassez de estudos de qualidade contando com maior número de pessoas e com grupos controle e grupos placebo. Além disso, não há estudos conclusivos sobre tolerância e efeitos a longo prazo devido ao uso dos canabinóides, efeitos colaterais, concentrações de THC e CBD, dosagens e métodos adequados para administração e uso medicinal de *Cannabis sativa*.

Além do mais, é de grande importância salientar os diversos papéis que os profissionais da biomedicina desempenham relacionados a esta temática. Os biomédicos, devido aos seus amplos conhecimentos teóricos e práticos relacionados principalmente a área laboratorial, possuem alta capacitação e habilidades para atuarem em pesquisas acerca de diversos aspectos como farmacocinética e farmacodinâmica dos fitocannabinóides, toxicologia dos mesmos, efeitos adversos e a longo prazo, métodos de administração e concentrações ideais, condução e coordenação das pesquisas, realização dos testes e exames necessários, dentre outros. Além disso, biomédicos também podem atuar na propagação dos conhecimentos sobre o uso medicinal de *Cannabis*, no esclarecimento de dúvidas e quebra de todo o preconceito relacionado a maconha medicinal.

REFERÊNCIAS

AGUILAR-SHEA, A. L. et. al. Migraine review for general practice. **Atención Primaria**, v. 54, 2022. DOI: 10.1016/j.aprim.2021.102208. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656721002420>. Acesso em: 25 abr. 2023

ALMEIDA, C. F.. et al. Cannabinoids in Breast Cancer: Differential Susceptibility According to Subtype. **Molecules**, 27, 156, 2022. DOI: 10.3390/molecules27010156. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/1/156>. Acesso em: 10 mai. 2023

AMAME. **Conheça a história da cannabis medicinal**. Belo Horizonte, 2022. Disponível em: <https://amame.org.br/historia-da-cannabis-medicinal/>. Acesso em: 04 nov. 2022.

BO, D. E. B.; ROCHA, E. de M. C. Comorbidity between chronic headache and depression treated with botulinum toxin: literature review. **Brazilian Journal of Pain**. 2022, v. 05, n. 02, pp. 154-160. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20220028-en>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/jhSmBRtqJKDryrMJsNLCtr/?lang=pt#> Acesso em: 05 nov. 2022

BRIDGEMAN, M. B.; ABAZIA, D. T. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 42. n. 3, p. 180 - 188. março 2017. DOI: PMC5312634. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312634/>. Acesso em: 20 mai. 2023

CHAYASIRISOBHON, S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. **The Permanente Journal**, v. 25, n. 1, março 2021. DOI: 10.7812/TPP/19.200. Disponível em: https://www.thepermanentejournal.org/doi/10.7812/TPP/19.200?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 19 mai. 2023

CUTTLER, C.; SPRADLIN, A.; CLEVELAND, M. J.; CRAFT, R. M. Short- and Long-Term Effects of Cannabis on Headache and Migraine. **The Journal of Pain**, v. 21, p. 722 - 730, maio 2020. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.11.001. Disponível em: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(19\)30848-X/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(19)30848-X/fulltext). Acesso em: 26 mai. 2023

ELSOHLY, M. A. et al. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. In: KINGHORN, Douglas A. et al. **Phytocannabinoids. Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa**, Ed. 1. Suíça: Springer Cham, 2017. p. 1 - 36. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-45541-9_1. Acesso em: 22 mai. 2023

FERREIRA, M. R. S. **Concentrações de CGRP, ocitocina e óxido nítrico no líquido cefalorraquidiano em pacientes com migrânea**. 2022. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/46748>. Acesso em: 27 mai. 2023

GASTON, T. E.; FRIEDMAN, D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 313 - 318, janeiro 2017. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.11.016. Disponível em: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(16\)30579-0/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(16)30579-0/fulltext). Acesso em: 20 mai. 2023

GIFFIN, N. J. et al. The migraine postdrome: An electronic diary study. **Neurology**, [S.l.], v. 90, n. 19, p. e1699-e1707, 2018. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002789. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27335112/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

GOADSBY, P. J. et. al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. **Physiological Reviews**, v. 97, 2017. DOI: 10.1152/physrev.00034.2015. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00034.2015>. Acesso em: 20 abr. 2023

GRECO, R.; FRANCAVILLA, M.; DEMARTINI, C.; ZANABONI, A. M. et al. Characterization of the biochemical and behavioral effects of cannabidiol: implications for migraine. **The Journal of Headache and Pain**, v. 24, n. 48, maio 2023. DOI: 10.1186/s10194-023-01589-y. Disponível em: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-023-01589-y>. Acesso em: 27 mai. 2023

GROSS, E. C; LISICKI, M.; FISCHER, D.; SÁNDOR, P. S.; SCHOENEN, J. The metabolic face of migraine from pathophysiology to treatment, **Nature Reviews Neurology**, n. 15, p. 627 - 643, outubro 2019. DOI: 10.1038/s41582-019-0255-4. Disponível em: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/247255>. Acesso em: 21 mai. 2023

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). **The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition**. Cephalalgia, v. 38, n. 1, p. 1-211, 2018. DOI: 10.1177/0333102417738202. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368949/>. Acesso em: 20 abr. 2023

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). **The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)**. Cephalalgia, London, v. 33, n. 9, p. 629-808, Jul. 2013. DOI: 10.1177/0333102413485658 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771276/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

HOSPITAL ANCHIETA. **Enxaqueca é a sexta doença que mais incapacita no mundo, mas os tratamentos diminuem as crises**. [S.I.], 2021. Disponível em: <https://www.hospitalanchieta.com.br/enxaqueca-e-a-sexta-doenca-que-mais-incapacita-no-mundo-mas-os-tratamentos-diminuem-as-crisis/#:~:text=A%20doença%20é%20a%20sexta,entre%2025%20e%2045%20anos>. Acesso em: 20 mar. 2023.

HUESTIS, M. A.; SOLIMINI, R.; PICHINI, S.; PACIFICI, R.; CARLIER, J.; BUSARDO, F. P. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 10, p. 974 - 989. Outubro 2019. DOI: 10.2174/1570159X17666190603171901. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052834/>. Acesso em: 17 mai 2023

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Headache. [S.I.]: **International Headache Society**, [2016]. Disponível em: <https://www.emh Alliance.org/headache/>. Acesso em: 25 abr. 2023.

KHAN, J. et. al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 139, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111557 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221003425>. Acesso em 20 abr. 2023.

KISKOVÁ, T. et al. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, 20, 1673, 2019. DOI: 10.3390/ijms20071673. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/7/1673>. Acesso em: 15 mai. 2023

KLUMPERS, L. E.; THACKER, D. L. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. **Journal of AOAC international**, v. 102, n. 2, p. 412–420, novembro, 2019. DOI:

10.5740/jaoacint.18-0208. Disponível em:

<https://academic.oup.com/jaoac/article/102/2/412/5658196?login=false> . Acesso em: 18 mai. 2023

LAFAYE, G.; KARILA, L.; BLECHA, L.; BENYAMINA, A. Cannabis, cannabinoids, and health.

Dialogues in Clinical Neuroscience, v. 19, n. 3, p. 309 - 316, setembro 2017. DOI:

10.31887/DCNS.2017.19.3/glafaye. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741114/>. Acesso em: 10 mai. 2023

LU, H.; MACKIE, K. Review of the Endocannabinoid System. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 6, n. 6, p. 607 - 615. Junho 2021. DOI:

10.1016/j.bpsc.2020.07.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32980261/>.

Acesso em: 16 mai. 2023

LUCAS, C. J.; GALETTIS, P.; SCHNEIDER, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 11, p. 2477 - 2482, julho 2018. DOI: 10.1111/bcp.13710. Disponível em:

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13710>. Acesso em: 19 mai. 2023

NEWMeyer, M. N.; SWORTWOOD, M. J.; BARNES, A. J.; ABULSEUD, O. A., et al. Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids' Pharmacokinetics after Controlled Smoked, Vaporized, and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users: Identification of Recent Cannabis Intake. **Clinical Chemistry**, v. 26, n. 12, p. 1579 - 1592. dezembro 2016. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263475. Disponível em:

<https://academic.oup.com/clinchem/article/62/12/1579/5612073#199764326>. Acesso em: 23 mai. 2023

OKUSANYA, B. O.; LOTT, B. E.; EHRI, J.; MCCLELLAND et al. Medical Cannabis for the Treatment of Migraine in Adults: A Review of the Evidence. **Frontiers in Neurology**, v. 13, maio 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.871187. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.871187/full>. Acesso em: 27 mai. 2023

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. M. W. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa. **Uningá Review**, [S. l.], v. 20, n. 3, 2014. Disponível em:

<https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1609>. Acesso em: 5 nov. 2022.

POUDEL, S.; QUINONEZ, J.; CHOUDHARI, J.; AU, Z. T. et al. Medical Cannabis, Headaches, and Migraines: A Review of the Current Literature. **The Cureus Journal of Medical Science**, v. 13, n. 8, agosto 2021. DOI: 10.7759/cureus.17407. Disponível em:

<https://www.cureus.com/articles/67643-medical-cannabis-headaches-and-migraines-a-review-of-the-current-literature#!/>. Acesso em: 28 mai. 2023

RUSSO, E. B. History of Cannabis as Medicine: Nineteenth Century Irish Physicians and Correlations of Their Observations to Modern Research. *In*: CHANDRA, Sumon et. al.

Cannabis sativa L. - botany and biotechnology, Ed. 1. Mississippi: Springer Chamcap, 2017. p. 63 - 78.

REZENDE, B.; ALENCAR, A. K. N.; DE BEM, G. F.; FONTES-DANTAS, F. L.; MONTES, G. C. Endocannabinoid System: Chemical Characteristics and Biological Activity. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 2, p. 148. Janeiro 2023. DOI: 10.3390/ph16020148. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/2/148>. Acesso em: 22 mai 2023

SCHOENBAUM, M.; TIEMANN, L.; VITKOVSKY, P. **Migraine: a brain state**. Current Opinion in Neurology, v. 26, n. 3, p. 235-239, 2013. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328360fa19. Disponível em: https://journals.lww.com/co-neurology/Abstract/2013/06000/Migraine__a_brain_state.2.aspx. Acesso em: 20 abr. 2023

SOUZA, L. L. B.; LEITE, L. O.; NEPOMUCENO, C. M. M.. Association between migraine, constipation and lactose intolerance in adults patients. **Brazilian Journal Of Pain**. 2020, v. 3, n. 2, pp. 118-122. DOI: <<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200020>> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/pXwZw3N6Bfnp9VJJtTQSfbx/?lang=pt#> Acesso em: 05 nov. 2022

VILELA, L. R. **Envolvimento do sistema endocanabinoide na modulação de crises convulsivas experimentais**. 2013. Tese (Doutorado em Neurociências) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-9FBGKU/1/tese_final_volume_final.pdf. Acesso em: 27 mai. 2023

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, março 2018. DOI: 10.3390/ijms19030833. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/3/833>. Acesso em: 22 mai. 2023

ZUARDI, A. W. História da cannabis como medicamento: uma revisão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 28 (2), 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/ZcwCkpVxkDVRdybmBGGd5NN/>. Acesso em: 20 nov. 2022