

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Uso da *Cannabis* medicinal no tratamento paliativo da dor neuropática

Isadora Carvalho Mota¹
Francislete Rodrigues Melo²

RESUMO

A planta *Cannabis* contém compostos que podem ser utilizados pela medicina, sendo os principais compostos Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD), sendo este último o mais prevalente em medicamentos à base de fitocannabinóides. Seu consumo ao longo da história abrange usos medicinais, recreativos e espirituais, influenciando diversas culturas. Atualmente vem crescendo pesquisas relacionadas ao uso da *Cannabis* como forma medicinal, com isso o intuito desta revisão bibliográfica é apresentar dados e estudos concretos, que comprovem e discorram sobre a eficácia do uso da *Cannabis* medicinal para o tratamento de dor neuropática. Em particular, há uma busca crescente pelo uso da *Cannabis* no tratamento da dor neuropática, que se trata de um tipo de dor de difícil diagnóstico e tratamento. O emprego do CBD e THC no tratamento paliativo de dor neuropática, mostraram ter uma boa eficácia, melhorando na sintomatologia e auxiliando na qualidade de vida do paciente. A proibição integral da planta prejudica a obtenção de medicamentos que contêm canabinóides, dificultando o direito dos pacientes a esses tratamentos. A resistência infundada ao uso medicinal da *Cannabis* contribui para o atraso da medicina brasileira em relação a outros países que já adotam essas terapias.

Palavras-chave: Cannabis, Sistema endocannabinóide, CBD, THC, Dor neuropática, Dor.

ABSTRACT

Cannabis contains compounds that can be utilized for medicinal purposes, with the main compounds being Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD), the latter being the most prevalent in phytocannabinoid-based medications. Its consumption throughout history has encompassed medicinal, recreational, and spiritual uses, influencing various cultures. Currently, there is a growing emphasis on research related to the medicinal use of *Cannabis*. The purpose of this literature review is to present data and concrete studies that prove and discuss the effectiveness of medicinal *Cannabis* in treating neuropathic pain. In particular, there is a growing interest in the use of *Cannabis* for neuropathic pain treatment, which is a type of pain that is challenging to diagnose and treat. The use of CBD and THC in the palliative treatment of neuropathic pain has shown good efficacy, improving symptoms and assisting in the patient's quality of life. The complete prohibition of the plant hinders access to medications containing cannabinoids, impeding patients' right to these treatments. Unfounded resistance to the medicinal use of *Cannabis* contributes to the delay of Brazilian medicine compared to other countries that have already adopted these therapies.

Keywords: Cannabis, Endocannabinoid System, CBD, THC, Neuropathic Pain, Pain.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

²Doutora em Farmacologia. Professora do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1. INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis* faz parte da família *Cannabaceae*, se trata de uma planta que se divide nas subespécies *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. A *Cannabis* é conhecida popularmente no Brasil como maconha, e é uma planta que vem sendo utilizada para promover saúde há milhares de anos. Há indícios de uso da *Cannabis* medicinal na China desde 1700 anos a. C., para tratar diversas condições médicas como constipação intestinal, epilepsia, dores, malária, expectoração, tuberculose, entre outros. Seu uso na medicina como forma medicamentosa, tem enfoque em suas duas substâncias principais, que são fitocanabinóides, o Tetraidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD), sendo este último, o composto não psicotrópico que é o principal ativo em medicamentos à base de *Cannabis* atualmente. (MATOS et al.,2017; CRUZ, PINTO, CORONEL, 2017).

O consumo da *Cannabis* na história, vem desde o uso medicinal, ao seu uso recreativo e espiritual, tendo grande impacto em várias culturas e etnias, onde são perpetuados até a atualidade, suas práticas de consumo. Assim como na China, a Índia foi outro país que tem práticas milenares do uso da *Cannabis* medicinal, que é datado por volta de 1000 anos a.C., onde a planta foi utilizada como analgésico, hipnótico, tranquilizante, anestésico, antiinflamatório, antibiótico, antiespasmódico, afrodisíaco, anti-helmíntico, anticonvulsivante, entre outras funções medicinais. O interesse científico pelos compostos químicos da *Cannabis*, aumentaram a partir de 1965, onde foi descrito sobre a existência do THC e do CBD, na composição química da planta, e na década de 90 foi descoberto e descrito o sistema endocanabinóide e seus receptores canabinóides 1 (CB1) e receptores canabinóides 2 (CB2) (ZUARDI,2006).

A planta *Cannabis*, possui diversas substâncias além do THC e do CBD, tais substâncias contém efeitos medicinais diversos. Os princípios ativos que podem ser encontrados, são o Canabigerol (CBG), Canabicromeno (CBC), Delta 9- tetrahydrocanabinol, Delta 8- tetrahydrocanabinol, Canabicitrol (CBL), Canabielsoin (CBE), Canabinol (CBN), Canabinodiol (CBND), Canabitriol (CBT), e outros fitocanabinóides. Os efeitos psicoativos da *Cannabis*, são advindos do THC, sendo ele o principal responsável pelo uso recreativo. Outro princípio ativo que é encontrado na *Cannabis*, é o CBD, que constitui cerca de 40% das substâncias que a planta comporta, sendo que o CBD tem efeito agonista sobre receptores 5-HT_{1A}, que são receptores que podem ser localizados em neurônios serotoninérgicos. O CBD apresenta baixa afinidade de ligação com o CB1 e o CB2, devido a isso, se justifica a ausência de efeitos psicoativos dele. (SCHIER et al.,2012; HIND, O'SULLIVAN, 2016; PORFÍRIO, 2019).

O CBD e o THC interagem com o sistema endocanabinóide, que é constituído pela Anandamida (AEA), 2-araquidonilglicerol (2-AG) e os receptores canabinóides do tipo 1 e 2, sendo que o receptor canabinóide do tipo 2 está amplamente distribuído principalmente em órgãos e tecidos periféricos, porém todos os receptores antes citados, estão presentes no sistema nervoso central e periférico, onde podem afetar em funções biológicas, como no sono, inflamação, sistema cardiovascular, memória, humor, apetite e nas sensações de dor. Relacionando o CBD com processos de dor, a estimulação pré-sináptica dos receptores CB1, inibem a liberação de neurotransmissores, e nos receptores CB2, quando ativados, irão atuar no sistema imunológico, proporcionando efeitos imunossupressores (VIEIRA;

MARQUES; SOUSA; 2020. SOUSA; SLULLITEL; SERRA; 2023).

Os primeiros fármacos a base da *Cannabis* que modulam o sistema endocanabinóide, são feitos a partir do THC, devido a apresentação do THC como substância com positiva biodisponibilidade oral, apresentar estabilidade metabólica e ter poucos efeitos adversos. Os fármacos a base de THC foram utilizados como tratamento paliativo em doentes oncológicos, com o objetivo de reduzir náuseas e vômitos; também utilizados em pacientes aidéticos como forma de estimular o apetite. (FONSECA et al, 2013; SOUSA, SLULLITEL, SERRA, 2023).

Diversos estudos científicos e relatos históricos, correlacionam o uso da *Cannabis* como potencial fármaco anestésico, analgésico e anti-inflamatório, com isso pôde-se observar avanços de pesquisas que buscam tratar doenças que causam dores, como por exemplo, a dor neuropática. A dor neuropática é associada a lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial, seja central ou periférico, esse tipo de patologia apresenta diversas etiologias, mas tem como etiologia prevalente, causadora desse tipo característico de dor, a neuropatia diabética. O diagnóstico e o estabelecimento de um tratamento para a dor neuropática é um processo difícil e deve ser feito meticulosamente (CONCEIÇÃO; JUNIOR, 2023).

Refere-se a uma doença comumente sub diagnosticada e sub tratada, tendo que haver táticas de diferenciação entre dor nociceptiva e dor neuropática, sendo que também é possível a coexistência das duas formas de dor. Para o controle da dor neuropática, os fármacos de maior escolha são opióides, anticonvulsivantes e antidepressivos, entretanto, menos de um terço dos pacientes têm redução de 50% da dor, os fármacos de primeira escolha não conseguem alcançar um nível de eficácia concreta. (SCHESTATSKY,2008).

Na atualidade, pesquisas relacionadas ao uso da *Cannabis* como forma medicinal, vem crescendo cada vez mais, com isso o intuito desta presente revisão bibliográfica é apresentar dados e estudos concretos, que comprovem e discorram sobre a eficácia do uso da *Cannabis* medicinal para o tratamento de dor neuropática.

2. MÉTODO

Esta revisão bibliográfica narrativa aborda a *Cannabis* medicinal como uma opção medicamentosa para o tratamento abrangente da dor neuropática, contemplando tanto sua gestão a curto, quanto a longo prazo. O levantamento bibliográfico foi meticulosamente conduzido, utilizando prestigiadas bases bibliográficas como PubMed, Scielo, Google Acadêmico e LILACS, abrangendo cerca de 152 artigos, aos quais foram utilizados 61 artigos, nos idiomas português, inglês e espanhol, para elaboração desse trabalho. As palavras-chave selecionadas para a busca incluíram: *Cannabis*, Canabinóides, Delta 9-tetraidrocanabinol, Canabidiol, Sistema endocanabinoide, legislação e Dor neuropática. Os principais artigos utilizados são de 2013 a 2023.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. História da Cannabis

O uso da *Cannabis* no meio medicinal é relatado há mais de 3.000 anos a.C. até o dias atuais, sendo que a partir de 1960, com a política proibicionista antidroga, houve um grande retrocesso em relação às pesquisas científicas acerca da relevância medicinal da *Cannabis*, em decorrência às ações do Instituto nacional de abuso de drogas americano

(National Institute on Drug Abuse- NIDA), que até a década de 80 deu enfoque somente nos efeitos deletérios dos fármacos a base de *Cannabis*, suprimindo pesquisas que tinham como intuito demonstrar os efeitos benéficos do uso da planta. Em 1990 retornaram os estudos relacionados à composição química da *Cannabis* e da descoberta do sistema endocanabinóide, ao qual está diretamente correlacionado a farmacodinâmica dos agentes terapêuticos da *Cannabis*, que são o THC e o CBD, principalmente, ilustrando seu potencial em modular a dor, capacidade analgésica, capacidade em regular os ciclos do sono e outros. (SILVA, ALBUQUERQUE, 2023; MARTINS, POSSO, 2023)

Com a descoberta do sistema endocanabinóide na década de 90, foi observado a presença de seus receptores e outras estruturas de sua composição em diversos sistemas do organismo, como no sistema cardiovascular, sistema nervoso, sistema imunológico, tecido ósseo, entre outros sistemas e órgãos. O sistema endocanabinóide faz parte de processos regulatórios como no processo inflamatório, regulação de apetite, plasticidade sináptica, função imune, memória, comportamento psicomotor, doenças psiquiátricas, processos de dor, entre outros. A planta *Cannabis* foi muito utilizada com o passar dos séculos em algumas áreas, como na produção de fibras na manufatura têxtil, tintura farmacêutica a base de *Cannabis* e fins recreacionais. (VIEIRA, et al, 2020; NUNES, et al, 2017).

Na Europa e América do Norte, durante o Século XIX, as tinturas e extratos a base de *Cannabis*, eram muito utilizados na prática farmacêutica, a utilização desses fármacos ocorreu graças ao psiquiatra francês Jacques-Joseph Moreau e ao médico Irlandês William Brooke O'Shaughnessy. O Dr. William B. O' shaughnessy foi responsável por introduzir tratamentos com *Cannabis* medicinal no meio médico e de pesquisa ocidental, trazendo a planta e os conhecimentos sobre ela da Índia, apresentando medicamentos advindo da planta como potente medicamento e analgésico para tratamento de tétano, reumatismo e epilepsia. Jacques-Joseph Moreau foi o primeiro médico psiquiatra a fazer pesquisas e artigos sistemáticos sobre os efeitos das drogas no sistema nervoso central. No século XX, grandes laboratórios, como Merck, Eli-Lilly e Bristol-Meyers Squibb, produziam e vendiam medicamentos à base de *Cannabis*. A partir de 1941 houve a retirada da *Cannabis* da farmacopéia dos Estados Unidos, levando a uma série de restrições em relação ao uso terapêutico ou não terapêutico da *Cannabis*, conseqüentemente, levou a retirada de todo o arsenal de medicamentos à base de *Cannabis* do ocidente. Da década de 60 a 70, ocorreu uma série de proibições relacionadas à maconha, fazendo com que houvesse um retrocesso na pesquisa de suas substâncias químicas principais, o CBD e o THC, que compõem a planta *Cannabis*, mas que posteriormente as pesquisas foram concluídas (COSNETT, 1992; PAMPLONA, 2014; RAHMANI, PACHECO, 2017).

Existem cerca de 400 compostos químicos derivados da *Cannabis*, aos quais 60 destes correspondem a tipos de canabinóides diferentes, e vários desses canabinóides irão atuar na modulação do sistema endocanabinóide. Dos 60 tipos, têm-se os que se destacam pela relevância terapêutica são, o Canabidiol (CBD), Delta-9-tetraidrocanabinol (Delta-9 THC), Canabinol e o Canabicromeno. Os compostos que têm ação comprovada sobre o sistema endocanabinóide são o CBD e o THC, sendo que eles têm ação terapêutica nas doenças neurodegenerativas como Doença de Parkinson, dores neuropáticas, Esclerose Múltipla e são antioxidantes, sendo que se evidencia o uso de fármacos com maiores concentrações de CBD para o tratamentos das condições clínicas citadas. O THC vai ter ação medicinal de analgésico, ansiolítico e anticonvulsivante. Alguns estudos vêm demonstrando que canabinóides sintéticos e fitocanabinóides vem sendo utilizados como

tratamento adjuvante em casos de pacientes com dor crônica, e especialmente em pacientes com dor neuropática, o tratamento apresenta boa eficácia, somando com baixos riscos de efeitos adversos graves a curto prazo (LIMA, ALEXANDRE, SANTOS, 2021; IZIDORO, 2022).

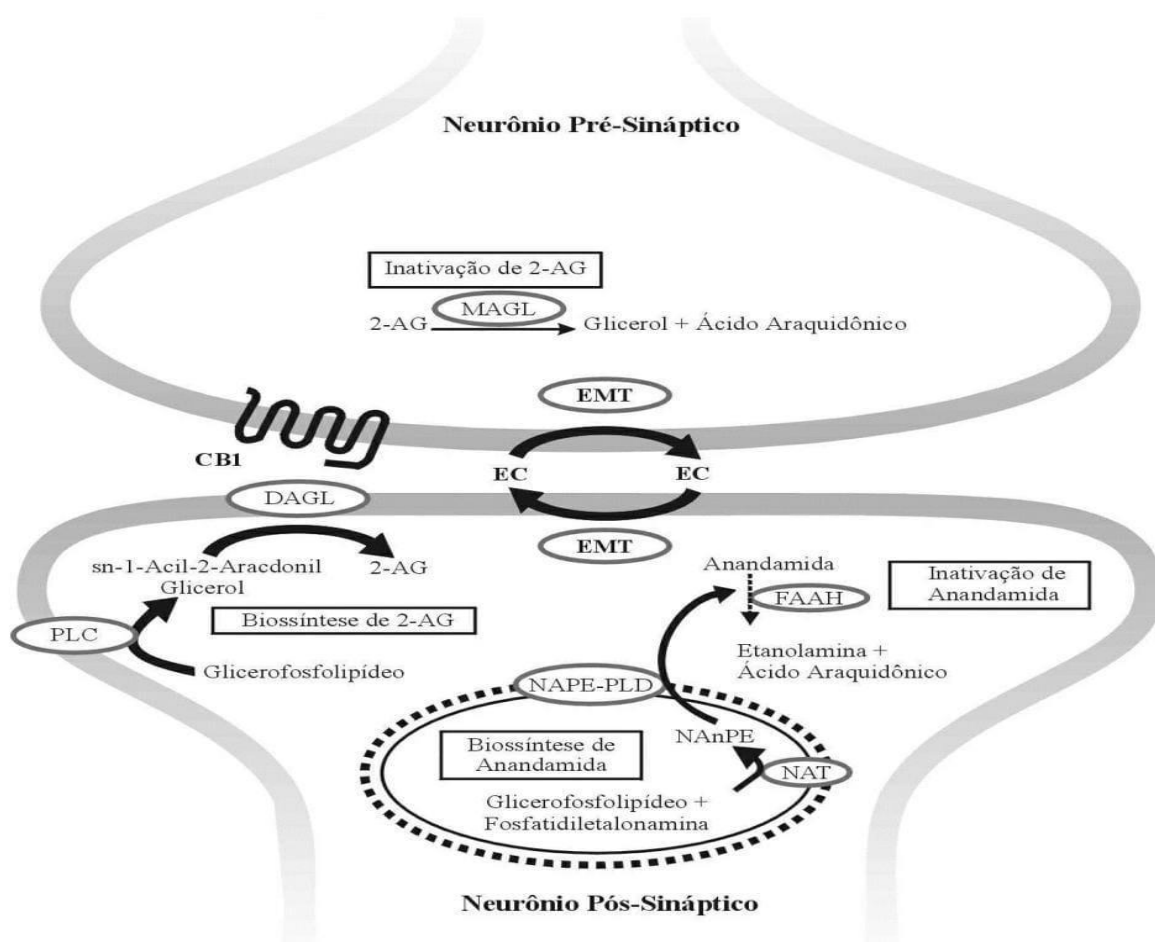
3.2. Sistema endocanabinóide (SEC)

O sistema endocanabinóide é um sistema de comunicação que modula diversos processos fisiológicos, se trata de um sistema de controle e refinamento, ele está presente no tecido nervoso, atua no processo de regulação do apetite, tem influência no metabolismo, presente nas células imunológicas, no sistema gastrointestinal, atua nos processos de nocicepção e na inflamação. Ele é um sistema neuromodulador que atua no sistema nervoso central, na plasticidade sináptica e na resposta de estímulos endógenos e exógenos. É formado por receptores canabinóides, endocanabinóides e por enzimas que participam da síntese e degradação dos endocanabinóides (LÓSS, JUNIOR, FARIAS, 2019).

Os receptores CB1 e CB2 fazem parte do sistema endocanabinóide, o receptor canabinóide mais abundante é o CB1, tem maiores funções ligadas ao Sistema nervoso central, músculos esqueléticos, fígado, sistema gastrointestinal e nos adipócitos, além de estar relacionado a capacidade psicoativa. O CB2 possui uma maior correlação com o sistema imunológico, estando disperso pela medula óssea, amígdalas, baço e timo, assim como no Sistema Nervoso Entérico. O estímulo ao sistema endocanabinóide se dá de um neurônio pós- sináptico para um neurônio pré- sináptico, onde há a síntese de Anandamida (AEA) e 2- araquidonoilglicerol (2-AG), que pode ser mostrado na Figura 1, que são conhecidos como endocanabinóides e são produzidos sob demanda pelo organismo. Os endocanabinóides se ligam aos receptores CB1, fechando os canais de cálcio do neurônio pré- sináptico e abrindo os canais de potássio, desencadeando uma hiperpolarização do neurônio pré- sináptico, fazendo com que haja a regulação da transmissão de sinal nervoso, reduzindo assim a liberação de neurotransmissores. Os canabinóides exógenos/ fitocanabinóides, irão atuar se assemelhando aos endocanabinóides, regulando a intensidade pré-sináptica de Cálcio, reduzindo a liberação de neurotransmissores, assim executando uma função de duração da homeostase e atuando em diversas condições patológicas e fisiológicas (MATOS et al, 2006; HUI-CHEN, MANKIE, 2016; NASCIMENTO, DALCIN, 2019).

Os receptores CB1 e CB2 que se encontram nos terminais nervosos dos neurônios, desencadeiam seus efeitos sobre a sinapse nervosa, quando estimulados por seus agonistas, sejam eles canabinóides endógenos, exógenos (Fitocanabinóides) ou sintéticos. O efeito psicoativo da *Cannabis*, sendo o responsável, o fitocanabinóide THC, terá utilidade na clínica com a ação potencial de interrupção da dor, redução da pressão intraocular, estímulo do apetite, atuando como ansiolítico e antiemético. O CBD já faz parte da classe de compostos químicos canábicos que não produzem efeitos psicoativos e não apresenta potencial de abuso, seus benefícios na clínica são suas propriedades anticonvulsivantes, analgésicas, antieméticas, ansiolíticas, imunomoduladoras e antitumorais (PEREIRA, SILVA, SILVA, 2022).

Figura 1: Síntese fisiológica de endocanabinóides.



Fonte: GODOY-MATOS, 2006.

Os receptores CB1 e CB2 poderão ser ativados pelo THC, diferentemente do CBD, que terá uma maior afinidade na ligação com o receptor CB2. O CBD também tem capacidade de interagir com outros receptores, como receptores serotoninérgicos (5-HT1A) e receptores vanilóides. A quantidade de THC e a proporção THC/CBD, desempenham papel importante na determinação do potencial psicoativo, portanto, proporções elevadas de THC/CBD estão associadas a estados de euforia e relaxamento, enquanto proporções baixas tem sido utilizadas amplamente para fins terapêuticos (SILVA, SILVA, 2023).

3.3. Fitocanabinóides

Os fitocanabinóides são os composto químicos que advém diretamente das espécies da planta *Cannabis* e do cânhamo, os mais utilizados na farmacêutica para tratar diversas patologias, são o CBD e o THC, sendo empregados em diversas formas de administração farmacológicas, que são a via oral, cutânea, sublingual, via inalatória, etc (SILVA et al, 2023).

3.3.1 CBD

O CBD é um fitocanabinóide não psicomimético, que é empregado em tratamentos de ansiedade, epilepsia, autismo, depressão, dor crônica, entre algumas outras patologias, também tem potencial antioxidante, neuroprotetor e imunomodulador. O CBD é um dos compostos mais abundantes da *Cannabis* e é uma substância considerada não psicoativa, devido a não apresentar sintomas euforizantes, mesmo quando usado em altas concentrações, além de ter o potencial de amenizar os efeitos adversos do THC. Sua ação neuroprotetora vem da sua capacidade de auxiliar na neurogênese e na plasticidade sináptica, que diz respeito ao fortalecimento ou enfraquecimento de conexões neurais, determinando uma melhor adaptação fisiológica aos estímulos percebidos. Ele funciona como modulador alostérico negativo do receptor CB1, mostrando-se capaz de interferir na interação de outros canabinóides com o receptor, conseqüentemente, fazendo com que haja uma regulação na transmissão de impulsos nervosos (BORGES, 2016; COSTA et al, 2022; SCHIAVON et al, 2023).

A estrutura química do CBD faz com que ele tenha afinidade parcial com os receptores CB1 e CB2, ele reduz a eficácia e a potência do THC, bloqueando os efeitos adversos dele, isso evidencia a importância de seu uso conjunto com fármacos que contém uma dose mais elevada de THC, pois evita os efeitos deletérios sobre o sistema nervoso central e periférico. O CBD possui maior afinidade para receptores CB2, cerca de 74,5% de afinidade em comparação ao CB1 (CRISPIM et al, 2022).

Em relação às características farmacológicas do CBD, alguns estudos realizados em mamíferos demonstram que a biodisponibilidade oral do CBD é de 13 a 19 %, ele apresenta potentes efeitos como fármaco de primeira passagem, ou seja, quando utilizado via oral, e ele é metabolizado rapidamente pelo fígado. Sua excreção é principalmente renal e seus metabólitos podem ser encontrados na urina, fezes, plasma e em alguns órgãos. Em relação às concentrações plasmáticas e cerebrais do CBD, o composto mostra-se dose-dependente em animais e tem biodisponibilidade alta quando sua formulação é de caráter lipídico. A meia vida do CBD é de 31 horas, quando a via de administração é inalatória, e quando a via de administração é oral, sua meia vida é de 2 a 5 dias com uso contínuo e de 1,97 horas com uso único. Se trata de um composto molecular altamente lipossolúvel, e que se misturado com alimentos de alto teor de gordura, aumenta sua solubilidade e melhora na sua absorção (SALUSTIANO, BORTOLI, 2022).

O CBD facilita a sinalização dos endocanabinoides através da inibição da recaptação, ou hidrólise enzimática, da anandamida (AEA), por meio do bloqueio da enzima FAAH (Hidrolase amida de ácido graxo), que se localiza dentro dos terminal nervoso do neurônio. Devido a essa característica, o CBD modula o sistema endocanabinóide, reduz o metabolismo hepático do THC e conseqüentemente reduz seus efeitos sobre o comportamento (depressão, ansiedade e outras alterações psíquicas), memória de curto prazo e apetite (PEDRAZZI, 2014).

3.3.2 THC

O THC é a principal substância psicoativa da *Cannabis*, principalmente da *Cannabis Sativa*, é conhecida como Tetrahidrocanabinol e contém diversos subtipos, que terão

funções medicinais e efeitos divergentes uns dos outros. O THC é resultado do composto THCA (Ácido tetrahydrocannabinol), sendo que essa conversão ocorre devido a descarboxilação do THCA, que ocorre principalmente quando há exposição do THCA a calor e oxigênio. O THCA possui efeitos anti-inflamatórios, neuroprotetores, imunomoduladores e antineoplásicos, diferentemente do THC, não possuem efeitos psicoativos. O THC apesar de ter alguns efeitos negativos, relacionado a sua psicoatividade, ele tem potencial de suprimir a atividade locomotora, que é extremamente positivo quando relacionado ao tratamento da doença de Parkinson, diminui a temperatura corporal, induz catalepsia, que diz respeito a uma condição de paralisação involuntária; possui propriedades analgésicas, anestésicas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras (WANG et al, 2016; SOUZA, 2022).

Os principais grupos do THC são Delta-9 tetrahydrocannabinol (Delta-9 THC), Delta-8 tetrahydrocannabinol (Delta-8 THC) e Delta-10 tetrahydrocannabinol (Delta-10 THC), os mais utilizados em tratamentos são os dois primeiros, devido a terem uma maior quantidade de estudos elucidativos sobre seus efeitos e ter um maior conhecimento sobre suas possíveis aplicações clínicas. O Delta-9 THC, causa mais efeitos psicológicos e comportamentais, já o Delta-8 THC é menos psicoativo que o Delta-9 THC. O THC, tem alta afinidade com os receptores CB1 e CB2, e tem potencial em tratar dores crônicas, depressão, doença de Parkinson, auxilia na cicatrização, autismo, náuseas, distúrbios alimentares, câncer, insônia, processos inflamatórios (UNODC, 2022).

O THC é uma substância lipofílica e fica bem distribuída no tecido adiposo, fígado, pulmão e baço. A biodisponibilidade do THC varia de acordo com a forma de administração. Quando administrada por via oral, sua absorção tende a ser lenta, durando por volta de 1 a 2 horas, tendo que levar em consideração, que quando utilizado por via oral, se torna um fármaco de primeira passagem, e em consequência do extenso metabolismo hepático, acaba que sua biodisponibilidade cai para 4 a 12%. A absorção via cutânea, através de emplastro, acaba sendo muito lenta e não eficaz para se aplicar na clínica efetivamente. Já a via de administração inalatória, acaba sendo a que melhor apresenta biodisponibilidade e tem a melhor absorção, sua concentração máxima é alcançada em 3 a 10 minutos, podendo perdurar de 2 a 3 horas após a inalação. A meia-vida é de 1,3 dias para usuários que usam com pouca frequência e para usuários frequentes de 5 a 13 dias (BONFÁ et al, 2008; SHARMA, MURTHY, BHARATH, 2012; NEWMAYER et al, 2017).

3.4. Canabinóides sintéticos

Os canabinoides sintéticos são substâncias produzidas em laboratório, que tentam se assemelhar com o THC. Eles demonstraram eficácia analgésica em diversos ensaios clínicos, sugerindo um possível papel no tratamento da dor, especialmente aquela de origem neuropática. Além disso, quando utilizados como coadjuvantes no manejo da dor associada ao câncer, artrite reumatoide e esclerose múltipla, esses canabinóides também exibiram efeitos ansiolíticos. No entanto, a presença de efeitos adversos significativos, como euforia, depressão e sedação, limita a aplicação clínica desses agentes canabinóides, sendo que isso ocorre devido ao fato deles serem formas sintéticas do THC, que é psicoativo. Alguns exemplos de canabinoides sintéticos aplicados na prática clínica incluem o Dronabinol, frequentemente usado em pacientes oncológicos para tratar náuseas, vômitos e dor neuropática. Também há o medicamento Nabilona, que é outro fármaco também usado para tratar dor neuropática, atuando como antiemético em pacientes oncológicos e carregando potencial efeito analgésico na fibromialgia, ele também

apresenta efeito ansiolítico. Por fim, o Ácido ajulêmico (AJA) é outro medicamento com canabinoide sintético, ele é 50 a 100 vezes mais potente que o THC e é não psicoativo, é utilizado como analgésico para tratar dor neuropática periférica e outras formas de dor (LESSA, CAVALCANTI, FIGUEIREDO, 2016; MARINHO, NETO, 2023).

3.5. Tipos de canabinóides

Os Canabinóides são divididos de 3 formas, que são, os Canabinóides exógenos, que correspondem aqueles que vem de fora do organismo, conhecidos popularmente como fitocanabinóides; os Canabinóides endógenos, que correspondem aos canabinóides produzidos pelo próprio organismo pelos neurônios pós- sinápticos; e os Canabinóides sintéticos, que se tratam de canabinóides produzidos em laboratório. A tabela 1 apresentada abaixo, elucida os tipos de canabinóides existentes (CAMPOS et al, 2019; PEREIRA, 2020).

Tabela 1: Tipos de canabinóides

Canabinóides Exógenos	Canabinóides endógenos	Canabinóides sintéticos
Se trata dos fitocanabinóides, são os canabinóides que podem ser encontrados na composição química da planta <i>Cannabis</i> .	São os canabinóides produzidos pelo organismo através do neurônio pós sináptico.	São substâncias produzidas em laboratório, que se assemelhar ao THC.
Canabinóides exógenos: CBD, THC, CBC, CBG, CBN, CBL, CBE, CBND, CBT.	Canabinóides endógenos: Anandamida e 2- aracadonilglicerol.	Canabinóides sintéticos: Nabilona, Dronabinol, Ácido ajulêmico, etc.

Fonte: CAMPOS et al, 2019; PEREIRA, 2020.

3.6. Principais tipos de dor

A dor se trata uma experiência emocional desagradável e pode estar associada a dano tecidual real ou potencial, ela pode ser classificada como dor aguda ou crônica, a dor aguda é quando ela tem duração menor que 3 meses e a dor crônica é quando ela ultrapassa esse período de 3 meses. A dor pode se dividir em 4 tipos: dor nociceptiva, dor neuropática, dor nociplástica e dor mista (YAMADA, SIMON, SOUZA, 2022).

A dor nociceptiva/dor somática, resulta da ativação fisiológica de receptores ou da via dolorosa, ligada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares. A dor neuropática é desencadeada por lesões ou disfunções do sistema

nervoso central e/ou periférico, sendo entendida como resultado da ativação anormal da via nociceptiva, envolvendo fibras de pequeno calibre e o trato espinotalâmico. A dor nociplástica está associada à sensibilização central da dor, resultante do aumento na sinalização dos neurônios nociceptivos no sistema nervoso central. Marcadores significativos para identificar essa síndrome incluem histórico familiar, presença de dor multifocal persistente, coincidência com outras dores crônicas, alodínea, hiperalgesia e eventos psicológicos. A dor mista se trata de uma condição onde há a presença simultânea de dor nociceptiva e dor neuropática, e é a forma mais comum de dor (PINHEIRO, 2014; CHAMOUN et al, 2022).

3.7. Dor neuropática

A definição da Dor Neuropática (DN) surge da sua identificação como uma entidade única, um estado de dor, uma síndrome, sendo que é um dos tipos mais comuns de dor crônica. Ela pode se tratar de uma doença decorrente de lesões traumáticas ou patológicas, que afetam as vias somatossensoriais aferentes. Seus mecanismos intensamente aprimorados de nocicepção, resultam em sintomas altamente desagradáveis, como dor espontânea (com ou sem estímulo nocivo), hiperalgesia, queimação, dores em choques, parestesias, agulhamentos, alodinia tátil e dinâmica, entre outros sintomas. Esses sintomas frequentemente desafiam as terapias existentes, são de difícil diagnóstico e difícil tratamento (MIGUEL, KRAYCHETE, NASCIMENTO, 2012; ALMEIDA et al, 2018).

A dor neuropática é um tipo de dor caracterizada como dor crônica secundária, ela pode ser dividida em dor neuropática periférica e dor neuropática central. Quando se trata de dor neuropática crônica periférica, ela se manifesta devido a doenças como neuralgia do trigêmeo, neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, polineuropatias dolorosas ou radiculopatias, cânceres e lesão de nervo periférico. Já quando se trata de dor neuropática crônica central, ela pode vir a se desenvolver como resultado de um acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla e lesão medular ou cerebral. A prevalência e incidência da dor neuropática depende da situação clínica em que o paciente se encontra, e cada uma das situações pode exigir um tratamento específico, envolvendo uma abordagem multidisciplinar com medicamentos, terapias não-farmacológicas, técnicas psicológicas e, ocasionalmente, intervenções cirúrgicas (SZOK et al, 2019).

Esse tipo característico de dor impacta significativamente a qualidade de vida do paciente que a porta, sua prevalência na população geral varia de 7% a 10%, atingindo cerca de 550 milhões a 780 milhões de pessoas ao redor do mundo. A incidência pode alcançar até 30% em adultos, 35% em pacientes oncológicos e 6% na população pediátrica, tornando um desafio para a saúde pública devido aos altos custos. A dor neuropática apresenta características distintivas, como a persistência da dor e dos sintomas sensitivos além do período de cicatrização, a presença variável de sintomas sensitivos positivos (hiperestesia, parestesia, disestesia, alodínia) ou negativos (hipoestesia, anestesia) bem como manifestação de outros sinais e sintomas neurológicos, tanto positivos quanto negativos (MIRANDA, JUNIOR, PELLOSO, 2016; CAMPOS et al, 2023).

3.8. Principais fármacos para dor neuropática (benefícios e limitações - efeitos adversos)

O tratamento convencional da dor neuropática envolve fármacos de primeira, segunda e terceira linha. Como fármacos de primeira linha, são recomendados

anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina e gabapentinoides. Já como opção de fármacos de segunda linha, são utilizados analgésicos, opióides fracos e agentes tópicos. Os fármacos de terceira linha que geralmente são escolhidos são opióides fortes, como por exemplo morfina e oxicodona. A escolha da linha de tratamento a se seguir depende do tipo de dor neuropática, se é dor neuropática periférica ou central e na intensidade dos sintomas clínicos do paciente (SOUZA, BISPO, BORGES, 2022).

Os tratamentos da dor neuropática com os fármacos convencionais, de primeira, segunda e terceira linha, infelizmente, acaba passando por uma eficácia moderada, onde os fármacos utilizados geralmente conseguem aliviar cerca de 50% da dor do paciente, além dos efeitos colaterais causados devido a esses fármacos, fazendo com que muitas vezes seja necessário utilizar tratamentos paliativos. A tabela abaixo apresenta os fármacos geralmente utilizados, os benefícios deles e seus efeitos adversos (AMORIM, 2015; HENNEMANN-KRAUSE, SREDNI, 2016).

Tabela 2: Fármacos do tratamento convencional de dor neuropática

Linha de fármacos	Fármacos	Benefícios	Efeitos adversos
Fármacos de Primeira Linha (anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina e gabapentinoides).	Carbamazepina, Amantriptilina, Duloxetina, Gabapentina.	Conseguem tratar dor neuropática causadas por neuralgias, diabetes, polineuropatias. Causam analgesia.	Sonolência, náuseas, vômitos, ataxia, vertigens, hepatotoxicidade, boca seca, insônia, dor de cabeça, tremores, constipação.
Fármacos de Segunda Linha (analgésicos, opióides fracos e agentes tópicos)	Baclofeno, Tramadol, Lidocaína venosa.	Efeito na citocinas pró-inflamatórias, resultando em ação anti-inflamatória. Conseguem tratar dores moderadas a intensas.	Náusea, vômito, constipação, tonteiras, sonolência, dormência perioral e da língua até contrações musculares e crise convulsiva.

Fármacos de Terceira Linha (Opióides fortes)	Metadona,	Maior eficácia no	euforia, náusea,
	Oxicodona,	alívio da dor	vômitos, sedação,
	Buprenorfina.	neuropática e	arritmias e
		menor	constipação.
		desenvolvimento	
		de tolerância	
		comparado à	
		morfina	

Fonte: AMORIM,2015; HENNEMANN-KRAUSE, SREDNI, 2016.

3.9. Efeitos dos canabinóides sobre a Dor

O uso de canabinóides vem apresentando cada vez mais eficácia como medicamento para tratar dores, com por exemplo, a dor neuropática, independente da etiologia inicial da mesma. Há alguns casos clínicos que demonstram a eficácia do uso medicinal da *Cannabis*. No Distrito federal, uma paciente do sexo feminino, que desenvolveu dor neuropática através de um trauma cirúrgico (Pós nefrectomia esquerda) com dor de difícil controle, com caráter progressivo, incapacitante e refratária a vários medicamentos como, antidepressivos, anticonvulsivantes, analgésicos e a terapias coadjuvantes (Hidroterapia, acupuntura, fisioterapia, psicoterapia). Após falha de todas as alternativas de tratamentos, foi receitado a paciente CBD, via oral, com a posologia de 1 ml de CBD 200 mg/ml de 12 em 12 horas. O fármaco à base de CBD passou a ser ministrado a paciente no intuito de obter eficácia analgésica, fator que pode ser observado quando usado a longo prazo (NATJUS, 2021).

Outro caso clínico que demonstrou eficácia, foi o de uma mulher de 56 anos, diagnosticada com câncer de mama esquerda triplo-negativo com metástase pulmonar, passou por radioterapia, quimioterapia, mastectomia total e esvaziamento linfático ipsilateral. A paciente apresentava histórico anterior de câncer de mama, tratado há 10 anos e com o decorrer do tempo desenvolveu dor neuropática crônica no membro superior esquerdo, resistente aos tratamentos convencionais e apresentava diversos efeitos colaterais desses fármacos, aos quais não estavam melhorando a qualidade de vida da paciente. Optou por iniciar o tratamento com óleo de *Cannabis*, com uma dose de 4 gotas, 2 vezes ao dia, contendo 3% de THC, sob orientação profissional. Após 7 meses, foi observado uma melhora notável, incluindo alívio da dor, melhorias no sono, aumento do apetite, humor e qualidade de vida (ISSY, COSTA, MAEMURA, 2023).

Nos Estados Unidos, houve relatos de 3 casos de dor que responderam bem a fármacos à base de canabinóides, com 3 pacientes de 50, 76 e 60 anos. Para eles foram receitados medicamentos à base de canabinóides tópicos, com dosagens mais elevadas de CBD e THC, sendo que a maior concentração de fitocanabinóide nos fármacos era sempre de CBD. Após o início do tratamento, depois de alguns meses, foi relatado a diminuição no uso de corticoides e opióides, além de perceptível analgesia. Mostrando assim que é possível perceber a eficácia no uso desses fármacos à base de *Cannabis* (MAIDA et al, 2017).

3.9.1. Efeitos adversos da Cannabis

Os principais efeitos adversos dos fármacos que contêm fitocanabinóides ou canabinóides sintéticos, podem ser percebidos durante tratamento de dor neuropática, e são principalmente associados a efeitos psiquiátricos, efeitos cardiovasculares, efeitos gastrointestinais e efeitos sobre o sistema respiratório. Durante o tratamento de um paciente portador de alguma doença que leve ao surgimento da dor neuropática, deve ser analisada a questão dos benefícios e danos dos fármacos à base de *Cannabis*. Cada paciente tem suas individualidades em relação a como irão responder a determinados medicamentos, devendo ser observado pelo médico os prós e os contras que as medicações podem trazer para a vida da pessoa a ser tratada. Deve ser levado em consideração que as dosagens que as THC e CBD devem e podem ser ajustadas, com intuito de achar uma composição em que o organismo do paciente tolere melhor e minimize os efeitos deletérios que podem vir a ocorrer com o uso prolongado desses medicamentos (GONÇALVES, SCHLICHTING, 2014).

Os efeitos psiquiátricos que podem ser observados são perturbação de humor, euforia, depressão, ansiedade, alteração de memória e cognição e esquizofrenia. Esses efeitos estão relacionados ao uso de fármacos com maiores concentrações de THC em sua composição, o que se explica pelo fato do THC ser a molécula psicoativa da *Cannabis*. A hipótese disso ocorrer é devido a afinidade do THC não só com receptores CB1 e CB2, mas também com receptores serotoninérgicos, glutaminérgicos e adrenérgicos. Essa afinidade com outros receptores, pode levar a efeitos não desejados em pacientes que fazem uso dos medicamentos que contém THC que não sejam para fins psiquiátricos (LOWE et al, 2019; ARAÚJO, ALMEIDA, ARAÚJO, 2023).

Os efeitos cardiovasculares tem relação com a possível vasoconstrição cerebral reversível (um provável fator de AVC), isquemia devido à modulação de receptores canabinóides em músculos lisos vasculares e cardiomiócitos humanos, aumento de proteínas pró-coagulantes, além de potencial indução de arritmias (GARCIA; NETO, 2023).

Os efeitos gastrointestinais que podem ser esperados, acometem pacientes que fazem uso crônico da *Cannabis*, pois ela tem o potencial de interromper ou afetar a homeostase e a função motora gastrointestinal. O TCH pode aumentar a absorção de alimentos e inibir a atividade motora gástrica, via ativação do receptor CB1. E apesar da descrita ação antiemética dos canabinóides, existe a síndrome de hiperêmese canabinoide, que se apresenta como uma condição rara associada a náuseas e vômitos cíclicos, que podem ser induzidos pelo uso abusivo e prolongado, não medicinal principalmente, de *Cannabis* (KROWICKI et al, 1999).

Os efeitos colaterais no sistema respiratório estão relacionados à forma fumada da *Cannabis*, há pacientes que irão usar medicamentos canábicos na forma inalatória, através de vaporizadores, já há outros casos onde pacientes preferem utilizar a forma fumada da *Cannabis*. Quando se fala da *Cannabis* sendo utilizada dessa maneira, percebe-se danos nas vias respiratórias, que a longo prazo podem levar a perda de função pulmonar (BARROS, RAPOSO, 2014).

3.10. Legislação do uso de Cannabis medicinal no Brasil

O uso de *Cannabis* no Brasil atualmente continua sofrendo uma série de proibições,

pois a planta é vista como uma droga ilícita e seu uso recreativo e medicinal ainda sofrem embargos. As leis nº 891/38 da década de 40 e a lei nº 11.343 de 2006 reforçaram a proibição do porte, consumo e produção da *Cannabis*, seja para fins recreacionais ou para fins terapêuticos. Na última década, o Brasil vem passando por uma série de reformulações de leis, criação de RDCs (Resolução de diretoria colegiada) e PLs (Projeto de lei) sobre a regulamentação do uso da *Cannabis* no meio médico. Após diversas discussões, pesquisas e comprovações científicas acerca dos benefícios medicinais e do impacto positivo do uso da planta na vida de diversas pessoas, foram criadas normativas que auxiliam pacientes que precisam fazer tratamentos com *Cannabis*. Atualmente a PL 399/2015 e a RDC 327/2019 facilitam e regulamentam os casos onde é permitido o uso da *Cannabis* medicinal no Brasil (CARVALHO, RODRIGUES, 2023; MARTINS, POSSO, 2023).

A PL 399/2015 trouxe uma proposta de regulamentação de cultivo, extração de fitocanabinóides, fabricação e comercialização de produtos e medicamentos que contenham canabinóides, tudo isso respeitando exigências como segurança, qualidade e eficácia desses produtos. Se trata de um projeto de lei ainda não votado, mas que através da entrada com ações judiciais por parte dos pacientes e/ou dos familiares dos pacientes, torna-se possível a legalização do uso de *Cannabis* para tratar algumas enfermidades e condições. Vale salientar que esse projeto de lei também autoriza que sejam realizadas pesquisas com a planta *Cannabis*, autoriza também o plantio do cânhamo para uso industrial. Seu uso ocorre principalmente por pacientes que tenham Alzheimer, Autismo, Câncer, Depressão, Ansiedade, Dor Crônica, Epilepsia, Esclerose Múltipla, Fibromialgia, Insônia, Parkinson e outras doenças (MITIDIERI, 2021).

A RDC nº 327/2019 se trata de uma normativa estabelecida pela Agência de vigilância sanitária (ANVISA), onde determinava a autorização de fabricação, importação, prescrição, dispensação, monitoramento, comercialização e fiscalização de medicamentos feitos de *Cannabis* para uso medicinal. Sendo que os medicamentos devem, obrigatoriamente, conter somente fitocanabinóides, onde quantitativamente é necessário haver maiores quantidades de CBD em relação ao THC, sendo que este deve ter um teor máximo de 0,2%. O uso desses medicamentos à base de *Cannabis*, só podem ser utilizados por pacientes que não obtiveram sucesso com os tratamentos convencionais para suas respectivas doenças, sendo que esses medicamentos devem ser usados como tratamento paliativo, que são ministrados juntos aos medicamentos antes prescritos (SANTOS, VASCONCELOS, 2020).

Os fármacos a base de canabinóides permitidos para importação pela ANVISA, e autorizados pela RDC nº 327/2019 e atualizados pela resolução Resolução 1.492, de 6 de maio de 2022 e pela Resolução 1.513, de 11 de maio de 2022, estão expostos na tabela 3 exposta abaixo:

Tabela 3: Fármacos permitidos pela ANVISA para importação

FÁRMACO	DOSAGEM
Extrato de Cannabis sativa Greencare	160,32 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Mantecorp farmasa	160,32 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Mantecorp farmasa	79,14 mg/mL
Canabidiol PratiDonaduzzi	20, 50 e 200 mg/mL
Canabidiol NuNature	17,18 mg/mL
Canabidiol NuNature	34,36 mg/mL

Canabidiol Farmanguinhos	200 mg/mL
Canabidiol Verdemed	50 mg/mL
Canabidiol Belcher	150 mg/mL
Canabidiol Aura Pharma	50 mg/mL
Canabidiol Greencare	23,75 mg/mL
Canabidiol Verdemed	23,75 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Promediol	200 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Zion Medpharma	200 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Cann10 Pharma	200 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Greencare	79,14 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Ease Labs	79,14 mg/mL
Canabidiol Active Pharmaceutica	20 mg/mL

Fonte : ANVISA, 2022.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os canabinóides apresentam funções benéficas para o tratamento de diversas enfermidades, principalmente nos tratamentos de dores, como a dor neuropática, onde os canabinóides conseguem proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes. Apesar dos efeitos colaterais dos fármacos à base de *Cannabis*, deve ser levado em consideração que se comparado com os efeitos deletérios dos fármacos tradicionais, os efeitos dos canabinóides são mais brandos, e seu uso na terapêutica tem potencial de reduzir o uso de opióides fortes, que é uma das principais problemáticas relacionadas aos tratamentos de dor neuropática, devido ao vício e efeitos colaterais graves em pacientes que fazem tratamentos para dor neuropática.

Se mostra necessário que ocorra a facilitação dos processos de pesquisa científica com a *Cannabis* no Brasil, além da necessidade de regularização do uso de medicamentos à base de *Cannabis* e produção dos fármacos com fitocanabinóides e canabinóides sintéticos. Infelizmente ainda há muito preconceito em relação à planta *Cannabis* no Brasil, fazendo com que seu uso seja proibido em todos os sentidos, mostrando assim um retrocesso considerável na medicina brasileira, impedindo que pessoas que necessitam de tratamentos paliativos através de fármacos que contêm canabinóides, seja dificultado. Sendo que o acesso a esse tipo de tratamento deve ser visto como um direito do paciente, e seu difícil acesso devido aos altos custos e necessidade de sempre estar recorrendo a ações judiciais para obter o medicamento, mostra a falta de compromisso com a medicina e a ciência. Devem ser repensados os pensamentos infundados acerca do uso medicinal da *Cannabis*, que podem ser muitas vezes baseados em questões não bioéticas e científicas, fazendo com que a medicina brasileira fique defasada e desatualizada em relação a outros países.

A importância do profissional biomédico com relação a utilização de fármacos à base de *Cannabis* está diretamente relacionada a suas áreas de capacitação, onde ele pode atuar com farmacologista ou Bioquímico, realizando a produção, verificação e testagem de medicamentos que contêm canabinóides. O profissional biomédico também é indispensável nos processos de pesquisa acerca do funcionamento Bioquímico e farmacológico da *Cannabis*, desvendando os outros fitocanabinóides ainda pouco estudados e monitorando o perfil de comportamento molecular que os fitocanabinóides podem ter.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, F. et al. Correlation between neuropathic pain and quality of life. **Br J Pain**. São Paulo, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/QgmkVsVs3Q3LBxNWxfSLyHQ/?lang=pt>. Acesso em: 4 Nov. 2023.

AMORIM, D. A. Terapêutica Farmacológica da Dor Neuropática: Linhas Orientadoras Recomendadas. **Research gate**. 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/309359198_A_Terapeutica_Farmacologica_da_Dor_Neuropatica_Linhas_Orientadoras_Recomendadas. Acesso em: 26 out. 2023.

ARAÚJO, M.; ALMEIDA, M.; ARAÚJO, L. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. **Br J Pain**. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/DkrHzwvf9ngstvdd89KMHjk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 1 nov. 2023.

ANVISA. Anvisa aprova mais três produtos de Cannabis para uso medicinal. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-mais-tres-produtos-de-cannabis-para-uso-medicinal>. Acesso em: 24 nov. 2023

BARROS, R.; RAPOSO, L. Efeitos do consumo de cannabis na função respiratória. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. Salvador, 2014. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/9934>. Acesso em: 10 nov. 2023.

BONFÁ, L. et al. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista brasileira de anestesiologia**. ol. 58, No 3, Maio-Junho, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/ZWVq3GBC3FnfqxQLyX7jKck/>. Acesso em: 20 out. 2023.

BORGES, R. Plasticidade sináptica em redes neuronais. **Universidade estadual de Ponta Grossa**. Ponta Grossa, 2016. Disponível em: <https://tede2.uepg.br/jspui/handle/prefix/860>. Acesso em: 1 nov. 2023.

CAMPOS, E et al. Cannabis sativa sp. como adjuvante no manejo de dores orofaciais: Revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, e21812642381, 2023. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=canabinoides+sint%C3%A9ticos%2C+fitocanabinoides+e+canabinoides+exogenos&btnG=#d=gs_qabs&t=1702640534678&u=%23p%3DeIKv4AaEaZMJ. Acesso em: 15 dez. 2023.

CAMPOS, L *et al.* Dor neuropática- perspectivas atuais e desafios futuros. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v.9, n.3, p. 9691-9704, 2023, Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Dor+neurop%C3%A1tica+-+perspectivas+atuais+e+desafios+futuros+Neuropathic+pain+-+current+perspectives+and+future+challenges&btnG=#d=gs_qabs&t=1699733004055&u=%23p%3DuhA7ipBgGEUJ. Acesso em: 10 out. 2023.

CARVALHO, R.; RODRIGUES, M. Gênese e modelo sanitaria de controle das drogas no Brasil. **Revista Foco**. Curitiba v.16.n.1|e634| p.01-12 |2023. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=lei+891%2F38&btnG=#d=gs_qabs&t=1700072290380&u=%23p%3D1sTf5eRBceUJ. Acesso em: 13 Nov. 2023.

CHAMOUN, C. *et al.* Tipos de dor: Abordagem clínica a nível ambulatorial. **Revista interdisciplinar do pensamento científico**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <http://reinpec.cc/index.php/reinpec/article/view/908>. Acesso em: 2 out. 2023.

CONCEIÇÃO, A.JUNIOR, J. Dor no membro fantasma e sua repercussão na vida dos pacientes. **Rev. Cient. Iamspe**. 2023; 12 (3). Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?start=10&q=A+dor+neurop%C3%A1tica+%C3%A9+as+sociada+a+les%C3%A3o+ou+doen%C3%A7a+do+sistema+nervoso+matossensorial,&hl=pt-BR&as_sdt=0,5#d=gs_qabs&t=1699637083752&u=%23p%3DhslPC7sAcWcJ. Acesso em: 9 out. 2023.

COSNETT, J. An eminent Limerick doctor: Dr. William Brooke O'Shaughnessy. **The Old Limerick Journal**, 29, (Winter), p. 13-16. 1992. Disponível em: <https://www.drugsandalcohol.ie/26489/1/dr%20william%20brooke%20o%27shaughnessy.pdf>. Acesso em 10 set. 2023.

COSTA, P. *et al.* CBD de espectro completo ou purificado: qual o melhor tratamento para epilepsia?. **Revista neurociências**. Santa Catarina, 2022. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12864#:~:text=Resultados,garantido%20sua%20seguran%C3%A7a%20e%20efic%C3%A1cia>. Acesso em: 1 nov. 2023.

CRISPIM, M. *et al.* A NEUROPROTEÇÃO CAUSADA PELOS FITOCANABIDIÓIDES, SEUS EFEITOS E SUA APLICABILIDADE NO BRASIL. **Health and society**. Vol. 02 - n 03 - ano 2022. Disponível em: <https://www.periodicojs.com.br/index.php/hs/article/download/796/632>. Acesso em: 28 set. 2023.

FONSECA, B. M. et al. O sistema endocanabinóide. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, Portugal, vol. 2, n. 2, p.97-104, nov. 2013. Disponível em: <https://actafarmacapeuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/download/5/105/0>. Acesso em: 5 mai. 2023.

GARCIA, J.; NETO, J. Efeitos adversos do uso dos canabinoides: qual o paradigma de segurança?. **Br JP**. São Paulo. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/R4TdHZ7fqGyWYvkHCtcj8rz/?lang=pt>. Acesso em: 14 set. 2023.

GODOY-MATOS, A. et al. Sistema endocanabinóide: Novo paradigma no tratamento de síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**. vol 50, nº 2, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/jyHNCZvJrpCDQDz3VFyQKBM/>. Acesso em: 30 Out. 2023.

GONÇALVES, G.; SCHILICHTING, C. Efeitos benéficos e maléficos da Cannabis sativa. **Revista UNINGÁ review**. Paraná, 2014. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1560> . Acesso em: 14 Set. 2023.

HENNEMANN-KRAUSE, L.; SREDNI, S. Systemic drug therapy for neuropathic pain. **Rev Dor**. São Paulo, 2016;17(Suppl 1):S91-4. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/6RvF4S6dv7j5vk3NDsQBgSD/?lang=pt#:~:text=No%20contr%20da%20dor%20neurop%C3%A1tica,de%20um%20ter%C3%A7o%20dos%20pacientes> . Acesso em: 8 mai. 2023.

HIND, W.; O'SULLIVAN, T. Cannabidiol protects an in vitro model of the blood–brain barrier from oxygen-glucose deprivation via PPAR γ and 5-HT $1A$ receptors. **British Journal of pharmacology**. 2016,p, 815–825. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=CBD+e+receptores+5-ht1a&btnG=#d=gs_qabs&t=1694716982747&u=%23p%3Djli_CuQ_uucJ. Acesso em: 7 mai. 2023.

HUI-CHEN, L.; MANKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. **Biol Psychiatry**. 2016 ; 79(7): 516–525. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789136/>. Acesso em: 20 out. 2023.

ISSY, S.COSTA, S.; MAEMURA, L. Cannabis na dor neuropática pós-mastectomia: relato de caso. **Revista foco**. Curitiba, 2023. Disponível em: <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/1844#:~:text=Conclus%C3%A3o%3A%20O%20tratamento%20com%20extrato,manejo%20da%20dor%20p%C3%B3s%2Dmastectomia>. Acesso em: 17 nov. 2023.

IZIDORO, E. Uso dos fitocannabinoides para o tratamento da dor neuropática. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, vol. 12, n. 2, 2022 - ISSN 2317-2460. Disponível em:

[https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Maconha+e+a+dor+neurop%C3%A1tica&oq=Maconha+e+a+dor+neuro#d=gs_qabs&t=1694721339833&u=%23p%3DP_7CTfkHaX0J)

[BR&as_sdt=0%2C5&q=Maconha+e+a+dor+neurop%C3%A1tica&oq=Maconha+e+a+dor+neuro#d=gs_qabs&t=1694721339833&u=%23p%3DP_7CTfkHaX0J](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Maconha+e+a+dor+neurop%C3%A1tica&oq=Maconha+e+a+dor+neuro#d=gs_qabs&t=1694721339833&u=%23p%3DP_7CTfkHaX0J). Acesso em: 13 set. 2023.

KROWICKI et al. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol inhibits gastric motility in the rat through cannabinoid CB1 receptors. **European Journal of Pharmacology**. Volume 371, p. 187-196, 1999. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001429999900165X>. Acesso em: 9 out. 2023.

LESSA, M.; CAVALCANTI, I.; FIGUEIREDO, N. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. **Revista dor**. São Paulo, 2016 jan-mar;17(1):47-51.

Disponível em: [https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Cannabinoid+derivatives+and+the+pharmacological+management+of+pain&btnG=#d=gs_qabs&t=1699623051374&u=%23p%3DoCvnugPJXh8J)

[BR&as_sdt=0%2C5&q=Cannabinoid+derivatives+and+the+pharmacological+management+of+pain&btnG=#d=gs_qabs&t=1699623051374&u=%23p%3DoCvnugPJXh8J](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Cannabinoid+derivatives+and+the+pharmacological+management+of+pain&btnG=#d=gs_qabs&t=1699623051374&u=%23p%3DoCvnugPJXh8J). Acesso em: 26 out. 2023.

LIMA, A, ALEXANDRE, U, SANTOS, J. O uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12,

e46101219829, 2021. Disponível em: [https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Cannabis+como+fitoter%C3%A1pico+antigamente+&btnG=#d=gs_qabs&t=1694453514541&u=%23p%3DQwvVmu4PiAMJ)

[BR&as_sdt=0%2C5&q=Cannabis+como+fitoter%C3%A1pico+antigamente+&btnG=#d=gs_qabs&t=1694453514541&u=%23p%3DQwvVmu4PiAMJ](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Cannabis+como+fitoter%C3%A1pico+antigamente+&btnG=#d=gs_qabs&t=1694453514541&u=%23p%3DQwvVmu4PiAMJ). Acesso em: 13 set. 2023.

LOSS, A.; JUNIOR, O.; FARIAS, J. sistema endocanabinoide e suas perspectivas terapêuticas. **Unifacvest**. 2019. Disponível em: [https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=SISTEMA+ENDOCANABINOIDE+E+SUAS+PERSPECTIVAS+TERAP%C3%8AUTICAS&btnG=#d=gs_qabs&t=1699635849173&u=%23p%3DK286LUFVbLwJ)

[BR&as_sdt=0%2C5&q=SISTEMA+ENDOCANABINOIDE+E+SUAS+PERSPECTIVAS+TERAP%C3%8AUTICAS&btnG=#d=gs_qabs&t=1699635849173&u=%23p%3DK286LUFVbLwJ](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=SISTEMA+ENDOCANABINOIDE+E+SUAS+PERSPECTIVAS+TERAP%C3%8AUTICAS&btnG=#d=gs_qabs&t=1699635849173&u=%23p%3DK286LUFVbLwJ)

[73&u=%23p%3DK286LUFVbLwJ](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=SISTEMA+ENDOCANABINOIDE+E+SUAS+PERSPECTIVAS+TERAP%C3%8AUTICAS&btnG=#d=gs_qabs&t=1699635849173&u=%23p%3DK286LUFVbLwJ). Acesso em: 25 out. 2023.

LOWE et al. Cannabis and Mental Illness: A Review. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**. 2019.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6397076/>. Acesso em: 2 nov. 2023.

MAIDA, et al. Topical Medical Cannabis: A New Treatment for Wound Pain Three Cases of Pyoderma Gangrenosum. **Journal of Pain and Symptom Management**. Estados Unidos, 2017. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392417303512>. Acesso em: 17 nov. 2023.

MATOS, A. et al. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**. Vol 50 nº 2 Abril 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/jyHNCZvJrpCDQDz3VFyQKBM/#>. Acesso em: 21 out. 2023.

MATOS, R.L.A, et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de química**, Águas Claras, vol. 9, n. 2, p. 786-814. Mar. 2017. Disponível em http://rvq.s bq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=744&nomeArquivo=v9n2a24.pdf. Acesso em: 15 abr. 2023.

MARTINS,D; POSSO;I. Legislação atual sobre Cannabis medicinal. Histórico, movimentos, tendências e contratendências no território brasileiro. **Suppl Cannabis**. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/MfJFNtDgvpXHrFpxnFLkCgv/?lang=pt> . Acesso em: 31 ago. 2023.

MITIDIERI, F. Projeto de lei n.º 399-a, de 2015. **Câmara dos deputados**. Brasília, 2021. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=2027392. Acesso em: 13 Nov. 2023.

NASCIMENTO, A.; DALCIN M. Uso terapêutico da cannabis sativa: uma breve revisão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. Rondônia, 2019; Vol.27,n.2,pp.164-169. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/download-3193>. Acesso em: 8 nov.2023.

NATJUS. Canabidiol/ dor neuropática crônica. **TJDFT**. Distrito federal, 202. Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/1026.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2023.

NEWMeyer, M. *et al.* Cannabis Edibles: Blood and Oral Fluid Cannabinoid Pharmacokinetics and Evaluation of Oral Fluid Screening Devices for Predicting Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Blood and Oral Fluid following Cannabis Brownie Administration. **Clinical Chemistry**. 63:3 647–662 ,2017. Disponível em: 8 nov. 2023.

NUNES,K. *et al.*Canabidiol (Cannabis sativa): associada no tratamento de doenças neurológicas e sua legislação. **Revista brasileira militar de ciências**, N° 7, p.14-21,2017. Disponível em: <http://www.waldemarnavesdoamaral.com.br/wp-content/uploads/2019/01/revista-rbmc-novembro-2017.pdf>. Acesso em 7 set. 2023.

MARINHO, J.; NETO, R. Efeitos anti-inflamatórios dos canabinóides. **BrJP**. São Paulo. 2023;6(Suppl 1):S31-7. Disponível em:

Disponível em: <http://lmentala.net/admin/archivosboletin/Moreau.pdf>. Acesso em: 10 set. 2023.

SALUSTIANO, R.; BORTOLI, S. Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas. **Conjecturas**, ISSN: 1657-5830, Vol. 22, Nº 2, 2022. Disponível em: <https://conjecturas.org/index.php/edicoes/article/view/839>. Acesso em: 26 out. 2023.

SANTOS, M.; VASCONCELOS, B. Breve histórico da recente regulamentação da Cannabis para fins medicinais e científicos no Brasil. **Revista do Advogado**.(146), 96-104, 2020. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=RDC+327%2F2019&btnG=#d=gs_qabs&t=1700078365910&u=%23p%3Dg2PM-bpfgtUJ. Acesso em: 13 Nov. 2023.

SHARMA, P.; MURTHY, P.; BHARATH, M. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. **Iran Journal of Psychiatry**. 2012; 7(4): 149–156. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570572/>. Acesso em: 6 nov. 2023.

SCHESTATSKY, P.; Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. **Rev HCPA**, Porto Alegre, Vol. 28, n. 3, p. 177-187. 2008. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/164545/001020437.pdf?seque>. Acesso em: 7 mai. 2023.

SCHIAVON, J. et al. O potencial papel dos fitocanabinoides para seres humanos em voos espaciais de longa duração. **Revista brasileira de cannabis**. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://revistacannabis.med.br/index.php/sbec/article/view/13#:~:text=Seu%20emprego%20no%20controle%20da,futuros%20avan%C3%A7os%20da%20fitofarmacologia%20aeroespacial>. Acesso em: 1 nov. 2023.

SCHIER, A. et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Brasil, Vol. 34, n. 1, p. 104-117. Jun. 2012. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar_url?url=https://www.scielo.br/j/rbp/a/CmqhFzYTRG9SJr8PZnFhTjK/%3Fformat%3Dpdf%26lang%3Den&hl=pt-BR&sa=X&ei=yjBZZPD_OozsyQTP_qXgBg&scisig=AGIGAw_rz6BJRtQpN5HM_VFx7f_j&oi=scholar. Acesso em: 5 mai. 2023.

SILVA, L. M. et al. Cannabis medicinal na fibromialgia: um estudo de coorte para uma alternativa promissora. **Revista Neurociências**. Santa Catarina, 2023. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?start=40&q=o+que+s%C3%A3o+fitocanabinoides+&hl=pt-BR&as_sdt=0,5&d=gs_qabs&t=1700180209941&u=%23p%3DXdsFvTsiUJIJ. Acesso em: 8 nov. 2023.

SILVA, R; ALBUQUERQUE, G. O papel da medicina da família e comunidade no uso medicinal de Cannabis. **Revista brasileira de medicina de família e comunidade**. Rio de Janeiro, 2023 Jan-Dez; 18(45):3632. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?start=10&q=hist%C3%B3rico+da+Cannabis+medicinal&hl=pt-BR&as_sdt=0,5#d=gs_qabs&t=1694688865937&u=%23p%3DC2aVMJDmBg4J. Acesso em : 9 set. 2023.

SILVA, R, SILVA, A. Fitocannabinoides e a individualização do tratamento. Por que não há nível de evidências?. **BrJP**. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/SBhGx4ZyQWhL6Vw7Msqm9mn/?lang=pt>. Acesso em: 11 nov. 2023.

SOUSA, A.; SLULLITEL, A.; SERRA, T. As lacunas do nosso conhecimento e as pesquisas futuras sobre o sistema endocanabinóide e o fenômeno doloroso. **Brazilian journal of pain**. São Paulo. 2023; Suppl Cannabis. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/q7h4mzQxMvJFKq58g7m8NYj/?lang=pt>. Acesso em: 4 mai. 2023.

SOUZA, M. Avaliação dos processos de produção caseira de extratos de Cannabis sativa L. para fins medicinais. **Universinidade estadual paulista**. São Paulo, 2022. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=ptBR&as_sdt=0%2C5&q=Avalia%C3%A7%C3%A3o+dos+processos+de+produ%C3%A7%C3%A3o+caseira+de+extratos+de+Cannabis+sativa+L.+para+fins+medicinais&btnG=#d=gs_qabs&t=1699622426349&u=%23p%3DqOZMBmT1tHQJ. Acesso em: 24 out. 2023.

SOUZA, T.; BISPO, D.; BORGES, Y. Inovações no tratamento da dor crônica. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 16, e283111638205, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/38205/31650/417965>. Acesso em: 15 nov. 2023.

SZOK, D. et al. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. **Behavioural Neurology**, v. 2019, p. 8685954, 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bn/2019/8685954/>. Acesso em: 3 nov. 2023.

UNODC. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and Cannabis and Cannabis products. **National drug analysis laboratories**. Vienna, 2022. Disponível em: <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-cannabis-and-cannabis-products.html>. Acesso em: 2 nov. 2023.

VIEIRA, L.; MARQUES, A.; SOUSA, V. O uso da Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 2, p. 901-919, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufac.br/index.php/SciNat/article/view/3737>. Acesso em 29 ago. 2023.

WANG, M. *et al.* Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. **National library of medicine**. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861498/>. Acesso em: 22 out. 2023.

YAMADA, A.; SIMON, D.; SOUZA, A. Aspectos biológicos e implicações clínicas na dor lombar crônica: uma revisão narrativa. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**. Rio Grande do Sul, 2022. Disponível em: https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/8208. Acesso em: 14 nov. 2023.

ZUARDI, A. A história da Cannabis como medicamento: uma revisão. **Brazilian Journal Psychiatry**, Brasil, Vol. 28, n. 2, Jun. 2006, Jun. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/ZcwCkpVxkDVRdybmBGGd5NN/?lang=en#>. Acesso em: 4 mai. 2023.

AGRADECIMENTOS

Agradeço principalmente a minha família, em especial minha mãe, que me proporcionou poder realizar o curso dos meus sonhos, me ajudando de todas as formas, financeiramente e emocionalmente, mostrando a importância do estudo e acreditando veementemente no meu potencial como futura biomédica, não medindo esforços para me auxiliar em tudo que necessitei durante a minha graduação. Agradeço imensamente o apoio emocional da minha família durante a pandemia de Covid-19, que acabou atrasando um pouco a minha formação, mas que acabou dando tudo certo no final, e estou conseguindo concluir meu curso com excelência e confiança na profissional capacitada que acredito que serei.

Agradeço aos meus professores, que tiveram toda paciência e dedicação ao ministrar suas aulas, passando seus conhecimentos da melhor forma possível, sempre mostrando serem prestativos e preocupados com a aprendizagem da turma. Tenho um carinho eterno por todos, e não consigo mensurar minha gratidão em ter tido o privilégio de aprender com os melhores professores. Agradeço à minha orientadora, Dra. Francislete Rodrigues Melo, a qual tenho um grande apreço e admiração, por disponibilizar seu tempo para poder me orientar.

Gostaria de agradecer meus amigos e colegas de turma, vocês tornaram o curso mais leve e feliz, me proporcionaram bons momentos e grandes aprendizados, espero levar as lembranças dessa época por toda a minha vida, vocês também foram parte importante da minha formação como futura profissional da área da saúde. Obrigada !