UniAGES
Centro Universitário
Bacharelado em Farmácia

DIÊGO ANDRADE SILVA

CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

Paripiranga
2021

DIÊGO ANDRADE SILVA

CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

Monografia apresentada no curso de graduação do Centro Universitário AGES como um dos pré-requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Dr. Carlos Adriano Santos Souza

Paripiranga
2021

DIÊGO ANDRADE SILVA

CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

Monografia apresentada como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia à Comissão Julgadora designada pela Coordenação de Trabalhos de Conclusão de Curso UniAGES.

Paripiranga,_____de_____de_____.

BANCA EXAMINADORA

Gratidão a Deus por toda força e equilíbrio na vida e por toda essa jornada de estudos. Aos meus pais pela vida e total incentivo desde o início, não apenas nesse curso, mas na vida. A minha esposa, amiga e companheira, Daiana, por todo amor, compreensão e paciência em tantos momentos.

Aos amigos(as) e familiares que me acompanharam durante toda graduação até o fim deste processo. Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por cuidar de mim durante esse tempo, tantas viagens e imprevistos nesses longos 5 anos. Além de tudo isso que passei, ainda agradeço por estar vivo neste momento tão difícil que vivemos com a pandemia do Covid-19. É incrível olhar para trás e lembrar tudo que se passou, todos os momentos, lições, aprendizados, alegrias e tristezas que me fizeram amadurecer muito como ser humano durante o processo.

Quero agradecer eternamente aos meus professores Ana Angélica, Adriano Sotero, Clésio, Daniela Droppa, Gabriela das Graças, Ingrid Borges, Fábio Kovacevic, Gustavo Arrais, professor Humberto (enfermagem), Daniela Santos e Edenilza (químicas 1 e 2), professor Francisco, Viviane e Beatriz das ciências sociais, professora Ana Karla Araújo, professora Katharina, professora Valléria Matos, Carlos Adriano, Anderson Freitas e tantos outros. Cada um de vocês foi parte fundamental para me tornar o profissional que sou hoje. Meu muito obrigado de coração.

Ao professor e coordenador do colegiado de Farmácia, Fábio Kovacevic Pacheco, obrigado por dedicar-se tanto à Farmácia e por ser peça fundamental para a inclusão do curso de Farmácia na AGES. Obrigado por lutar pelos alunos do colegiado e estar sempre disposto a ajudar nas mais diversas situações que surgiam durante a graduação. Um cara para o qual faltam palavras para agradecer por tudo e que sem ele talvez o curso de Farmácia da AGES não seria realidade da maneira que é.

Ao professor Carlos Adriano um muito obrigado por todos os ensinamentos durante as aulas e estágios. Obrigado por orientar a elaboração deste trabalho e por toda paciência durante o processo. Sempre incentivando para que todos nós buscássemos o melhor e para que nossa formação fosse a melhor. Nunca vou esquecer que a força da profissão não está apenas em um farmacêutico bom, mas na união de vários farmacêuticos bons em prol do crescimento e reconhecimento da profissão. Saibam que, além de conhecer bons professores, eu conheci bons amigos que levarei para toda vida. Muito obrigado!

Devemos nos tornar como uma nova raça, ultrapassando pequenos preconceitos, prestando nossa lealdade não às nações, mas, sobretudo, aos nossos irmãos e à comunidade humana.

Haile Selassie

RESUMO

A *Cannabis Sativa* é uma planta milenar da família canabaceae apresentando, entre seus principais componentes, os canabinoides. Dentre eles, THC e CBD são predominantes nos estudos clínicos atuais, apresentando propriedades antiinflamatórias, antieméticas, psicoativas e antinociceptivas importantes. Diante dos fatos, estudos para definir uma dose segura e eficaz de canabinoides no tratamento da dor crônica são importantes e vêm ocorrendo mais frequentemente nos últimos anos. Para tal, esta revisão teve como metodologia a busca de artigos no período de janeiro de 2010 a janeiro de 2021, realizada nas bases de dados Scielo, Lilacs, Google acadêmico e PubMed/Medline. Desta maneira, foram utilizados os seguintes descritores: “canabinoides”, “dor crônica”, “cannabis medicinal”, dos quais 20 artigos fizeram parte desta revisão. Ademais, o delineamento de estudos da revisão se dividiu em 5% (n=1) revisão integrativa, 15% (n=3) revisões de literatura, 15% (n=3) revisões sistemáticas e meta-análises, 15% (n=3) revisões sistemáticas, 15% (n=3) ensaios clínicos randomizados e 30% (n=6) estudos de coorte. Com relação aos desfechos positivos encontrados, 25% (n=5) relataram redução significativa na dose de opioides utilizados para dor crônica após inclusão de *Cannabis medicinal* no tratamento, 30% (n=6) observaram redução nos scores de dor relatados pelos próprios pacientes após intervenção com *Cannabis medicinal*, 45% (n=9) relataram pouca evidência quanto à redução da dor após intervenção com *Cannabis medicinal* ou redução nas dosagens de opioides. Por outro lado, entre as formas farmacêuticas descritas na revisão, a predominância foi de cigarro 37% (n=12), óleo medicinal 18% (n=6), Spray oromucoso 18% (n=6), cápsula gelatinosa 12% (n=4), tintura 3% (n=1), óleo + inflorescência 3% (n=1), extrato etanólico 3% (n=1), balas e gomas 3% (n=1) e bongs 3% (n=1). Em resumo, os tipos de dores tratadas com canabinoides presentes na revisão foram dor crônica com 45% (n=13), dor neuropática 35% (n=10), dor irruptiva 3% (n=1), dor oncológica 3% (n=1), cefaléia 3% (n=1), síndrome de dor regional complexa 3% (n-1), dor fantasma 3% (n=1) e radiculopatia 3% (n=1). Deste modo, embora a cannabis seja uma planta, não representa uma terapia inerte. Eventualmente, alguns efeitos ligados ao uso crônico de canabinoides e também a doses elevadas já foram relatados na literatura dos quais é importante citar os problemas cardiovasculares, psicose, e problemas gastrointestinais. Da mesma maneira, outros problemas mais graves relatados foram ataques isquêmicos transitórios (AIT), acidente vascular cerebral (AVC), aumento do tônus vascular cerebral e pressão arterial central. Em suma, os achados alertam para a necessidade de mais estudos sobre os canabinoides e o funcionamento do sistema endocanabinoide. Mesmo os benefícios do uso da cannabis sejam promissores, os riscos e os benefícios devem ser considerados cada vez mais, estudos mais robustos são necessários para obtenção de protocolos e condutas seguras para o uso de canabinoides no tratamento da dor crônica.

PALAVRAS-CHAVE: Cannabis medicinal. Canabinoides. Dor crônica.

ABSTRACT

Cannabis Sativa is an ancient plant of the *canabaceae* family, among its main components, the cannabinoids. Among them, THC and CBD are predominant in current clinical studies, with important anti-inflammatory, anti-emetic, psychoactive and antinociceptive properties. Given the facts, studies to define a safe and effective dose of cannabinoids for the treatment of chronic pain are important and have been taking place more often in recent years. To this end, this review had as methodology the search for articles from January 2010 to January 2021, carried out in the Scielo, Lilacs, Google academic and PubMed/Medline databases. So, the following descriptors were used: “cannabinoids”, “chronic pain”, “medical cannabis”, which 20 articles were part of this review. Furthermore, the delimitation of the study review was divided into 5% (n=1) integrative review, 15% (n=3) literature reviews, 15% (n=3) systematic reviews and meta-analyses, 15% (n =3) systematic reviews, 15% (n=3) randomized clinical trials and 30% (n=6) cohort studies. Regarding to the positive outcomes found, 25% (n=5) reported a significant reduction in the dose of opioids used for chronic pain after including medical Cannabis in the treatment, 30% (n=6) observed a reduction in the pain scores reported by the patients themselves after medical Cannabis intervention, 45% (n=9) reported little evidence of pain reduction after medical Cannabis intervention or reduction in opioid dosages. On the other hand, among the dosage forms described in the review, the predominance was cigarette 37% (n=12), medicinal oil 18% (n=6), oromucosal spray 18% (n=6), gelatin capsule 12% (n=4), tincture 3% (n=1), oil + inflorescence 3% (n=1), ethanol extract 3% (n=1), candies and gums 3% (n=1) and bongs 3% (n=1). In summary, the types of pain treated with cannabinoids present in the review were chronic pain 45% (n=13), neuropathic pain 35% (n=10), irruptive pain 3% (n=1), oncology pain 3% (n=1), migraine 3% (n=1), complex regional pain syndrome 3% (n-1), phantom pain 3% (n=1) and radiculopathy 3% (n=1). Thus, although cannabis is a plant, it doesn't represent an inert therapy. Eventually, some effects linked to the chronic use of cannabinoids and also to high doses have already been reported in the literature, which it's important to mention cardiovascular problems, psychosis, and gastrointestinal problems. In the same way, other more serious problems reported were Transient Ischemic Attacks (TIA), Stroke (named by the Portuguese acronym, AVC), increased cerebrovascular tone and central blood pressure. Finally, the findings highlight the need for further studies on cannabinoids and the functioning of the endocannabinoid system. Even though the benefits of cannabis use are promising, the risks and benefits must be increasingly considered, more robust studies are necessary to obtain safe protocols and procedures for the use of cannabinoids in the treatment of chronic pain.

KEYWORDS: Medicinal cannabis. Cannabinoids. Chronic pain.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Flores femininas de Cannabis sativa 20
Figura 2 – Flores femininas de Cannabis sativa 20
Figura 3 – Estrutura das espécies de Cannabis pertencentes à família Cannabaceae 23
Figura 4 – Principais cannabinoides de interesse clínico 23
Figura 5 – Cannabinoides endógenos Anandomida e 2-Araquidpneilglicerol ... 24
Figura 6 – Efeitos centrais e periféricos do sistema endo cannabinoide 25
Figura 7 – Cigarro e vaporizador de Cannabis sativa 29
Figura 8 – Cigarro e vaporizador de Cannabis sativa 29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia de busca 16

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Delineamento dos estudos inclusos na revisão 18
Gráfico 2 – Formas farmacêuticas descritas na revisão..... 19
Gráfico 3 – Tipos de dor tratados com cannabinoides 19

LISTA DE SIGLAS

a.C. – antes de Cristo

AEA – Araquidonoiletanolamida

CBD – Cannabidinol

CB 1 – Receptor canabinoide 1

CB 2 – Receptor canabinoide 2

CB 3 – Receptor canabinoide 3

d.C. - depois de Cristo

DCV – Doença cérebro vascular

GABA – Ácido aminobutírico

NMDA – Receptores N – metil – D – aspartato

SNC – Sistema Nervoso Central

TGI – Trato gastrointestinal

THC - Tetrahidrocanabinol

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2 METODOLOGIA 16

2.1 Método 16

2.2.1Estratégia de busca 16

2.2.2 Critérios de inclusão e exclusão 17

3 RESULTADOS 18

4 DISCUSSÃO 20

4.1 A História da *Cannabis Sativa* *20*

4.2 O Sistema Endocanabinóide 22

4.3 O Uso de Cannabis Medicinal e o Mecanismo Poupador de Opioides 26

4.4 Aspectos Farmacológicos dos Canabinoides 28

4.5 Toxicologia da Cannabis 32

5 CONCLUSÃO 37

REFERÊNCIAS 38

1 INTRODUÇÃO

Registros históricos, com cerca de 12 mil anos, já forneciam informações sobre a utilização da planta *Cannabis sativa* pelo homem. Era comum utilizar, não apenas as flores das plantas fêmeas, mas também fibras de cânhamo para fabricação de redes e cordas, além das sementes para extração de óleos essenciais (BONINI et. al, 2018). O famoso papiro Ebers tem, além de outras ervas, escrituras sobre o uso antigo da cannabis (CROCQ, 2020).

As flores de cannabis, matéria-prima fundamental para a produção dos mais diversos extratos que conhecemos atualmente, foram identificadas por nossos antepassados que vivenciaram as primeiras experiências recreativas da planta (CLARKE & MERLIN, 2016).

Os povos mais antigos também utilizavam as sementes como moeda de troca ajudando a espalhar diferentes cepas da planta por todo o mundo (CROCQ, 2020). Na Índia, onde a planta era conhecida como a agitação do oceano pelo povo Hindu, as indicações incluíam a redução de dores, melhora da ansiedade, náuseas, apetite e sono, além de efeito relaxante e euforizante (SAMORINI, 2016).

A China tem registros datados de 2000 a.C. e os registros do papiro Ebers no Egito incluem o uso tópico da *cannabis* para tratamento de inflamação. Na Roma antiga, Plínio, Dioscórides e Galeno também escreveram sobre as propriedades para tratar dores e inflamações (DUNN, 2019). Mais, recentemente, por volta do século XIX, o uso para tratar dores menstruais da rainha Vitória da Inglaterra e o estímulo do apetite na imperatriz Elisabeth da Áustria renderam bons registros para a planta. O médico da Rainha Vitória, inclusive, relatou seus mais de 30 anos de experiência com a *cannabis* em um livro (BARON et. al, 2018).

Os séculos XX e XXI são marcados por fatos importantes na história da *cannabis*. O isolamento dos primeiros fitocanabinoides, a descoberta do sistema endocanabinoide e seus canabinoides endógenos aqueceram o mundo científico, motivando as pesquisas nessa área. Logo após, foi visto primeiro sua proibição nos Estados Unidos na década de 1970 e posterior legalização nos anos 80 e 90 até o enorme crescimento da indústria da *cannabis medicinal* e uso recreativo nos Estados Unidos em 2016 e 2018 até os dias atuais (GALI et. al, 2021).

A descoberta dos receptores canabinoides CB1 e CB2 e sua ampla distribuição pelos órgãos mais vascularizados do corpo humano também nortearam as primeiras pesquisas no assunto. CB1 são bem distribuídos pelo sistema nervoso central (SNC) gerando inibição de neurotransmissores excitatórios e inibitórios principalmente na presença de THC, canabinóide com maior afinidade por esses receptores, podendo modular vias de dor de forma indireta envolvendo opioides (RAICHLEN et. al, 2012).

Receptores CB2 também estão envolvidos na resposta à dor, principalmente por modular a liberação de dopamina (ZHANG et. al, 2017). Sua distribuição envolve células imunes, tecidos periféricos e SNC. O canabidiol (CBD) tem grande afinidade pelos receptores CB2 e esse canabinoide que é menos lipofílico que o THC demonstrou excelente permeabilidade e boa aplicabilidade na via transdérmica. As indicações descritas nos estudos recentes mostraram que ele é útil no tratamento de náuseas e vômitos (LUCAS, GALETTIS & SCHNEIDER, 2018).

Os estudos mais recentes com a cannabis fornecem evidências suficientes para sustentar suas propriedades medicinais, o uso no tratamento de dor crônica é uma delas. As pesquisas e ensaios clínicos fornecem resultados cada dia mais promissores que dizem respeito à redução da dor, melhora na qualidade de vida e sinergismo com fármacos opioides, possibilitando a redução de doses sem perda de eficácia (HAROUTOUNIAN et. al, 2016). Diante da crescente incidência de problemas com dores crônicas e a necessidade de utilizar terapias alternativas para o alívio dos problemas, a cannabis se mostra uma alternativa viável para esse problema desde que utilizada de forma racional.

Embora a cannabis demonstre todos esses potenciais, autores alertam que ela não é inerte. Doses elevadas de THC demonstraram diversos efeitos colaterais como taquicardia, psicose, ansiedade e sedação. O CBD, por sua vez, em doses elevadas, teve efeitos como diarreia, fadiga, alterações no peso e apetite (IFFLAND & GROTENHERMEN, 2017). Por esse motivo, a abordagem clínica com os canabinoides obedece à ideia do ‘comece devagar e vá devagar’ até atingir a dose efetiva, pois cada paciente responde de forma diferente ao tratamento com canabinoides (SIHOTA et. al, 2020).

Os achados despertaram a possibilidade de combater o vício e mortalidade causada pelo uso exacerbado de opioides e diversas morbidades trazidas pelo uso crônico desses medicamentos. Quanto mais as pesquisas avançam e a qualidade

dos estudos aumenta, a discussão e atualização dos profissionais de saúde sobre o uso medicinal da *Cannabis Sativa* se mostra necessário.

Diante das informações o objetivo geral deste trabalho é caracterizar os estudos que evidenciam a eficácia do uso de canabis medicinal no tratamento da dor crônica. Os objetivos específicos desta revisão foram buscar na literatura estudos que abordaram o uso de cannabis medicinal na dor crônica, apresentar o sistema endocanabinoide, seus receptores e mecanismos.

2 METODOLOGIA

2.1 MÉTODO

A escolha para elaboração deste trabalho foi a revisão de literatura. Podendo abranger diversos assuntos, este delineamento é baseado na análise da literatura atual ou mais recente (DE SOUSA et. al. 2018). A finalidade é a compreensão sobre o tema e pode conter os resultados da pesquisa para possível avaliação.

2.2.1 Estratégia de Busca

Os estudos disponíveis na literatura foram identificados de janeiro de 2010 a janeiro de 2021. A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: SciELO, Lilacs, Google acadêmico e PubMed/MedLine. Adicionalmente, foi realizada uma busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos (Quadro 1). A busca dos artigos, livros, dissertações, diretrizes e teses foi realizada nos idiomas inglês, espanhol e português. Para a identificação dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: “cannabinoids”, “chronic pain”, “medical cannabis”, “medical marijuana”, “dor crônica”. Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio dos operadores booleanos (OR, AND e NOT).

Quadro 1. Estratégia de Busca

Base de dados: Google Acadêmico; Lilacs; PubMed/MedLine e SciELO. **Estratégia de busca:** Foram utilizados os descritores juntamente com os operadores boleanos. **A:** (“medical cannabis” or “medical marijuana” or cannabinoids) and “chronic pain” **B:** (“medical cannabis” or “medical marijuana” or cannabinoids) and “dor crônica”

2.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

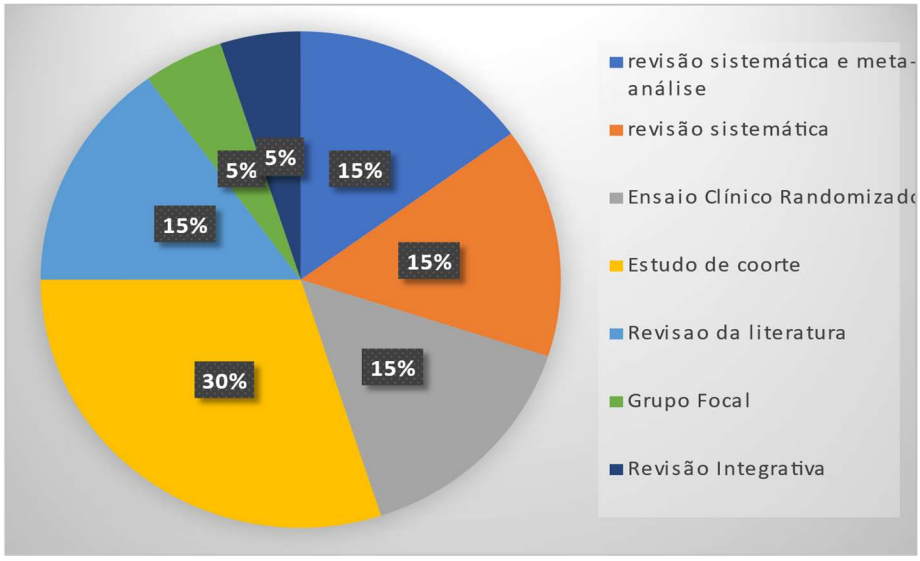
Os títulos e resumos dos trabalhos foram avaliados conforme os seguintes critérios de inclusão pré-definidos para determinar a relevância do tema: artigos que avaliassem os desfechos clínicos do uso medicinal da Cannabis sativa em paientes com dor crônica. Comentários, editoriais, teses de doutorado, dissertações de mestrado, artigos que não estavam em português, espanhol e inglês ou artigos que não estavam disponíveis na íntegra foram categorizados como critérios de exclusão.

3 RESULTADOS

A triagem inicial feita com descritores no idioma inglês: “medical cannabis”, “medical marijuana”, “cannabinoids”, “chronic pain”, permitiu a identificação de 200 títulos, todos na plataforma MedLine/Pub Med. Após a triagem, e análise de resumos e artigos na íntegra, 20 artigos fizeram parte desta revisão.

Os trabalhos foram retirados em sua totalidade 100% (n=20) da base de dados da MedLine/PubMed. Quanto ao delineamento do estudo, observou-se que 5% (n=1) grupo focal relacionado ao tema desta revisão, 5% (n=1) revisão integrativa, 15% (n=3) revisões de literatura, 15% (n=3) revisões sistemáticas e meta-análise, 15% (n=3) revisões sistemáticas, 15% (n=3) ensaios clínicos randomizados e 30% (n=6) estudos de coorte (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1: Delineamento dos estudos inclusos na revisão



Com relação aos desfechos positivos encontrados, 25% (n=5) relataram redução significativa na dose de opioides utilizados para dor crônica após inclusão de Cannabis medicinal no tratamento, 30% (n=6) observaram redução nos scores de dor relatados pelos próprios pacientes após intervenção com Cannabis medicinal, 45% (n=9) relataram pouca evidência quanto a redução da dor após intervenção com Cannabis medicinal ou redução nas dosagens de opioides.

Quanto às formas farmacêuticas descritas na revisão, foi observado predominância de cigarro 37% (n=12), óleo medicinal 18% (n=6), Spray oromucoso 18% (n=6), cápsula gelatinosa 12% (n=4), tintura 3% (n=1), óleo + inflorescência 3% (n=1), extrato etanólico 3% (n=1), balas e gomas 3% (n=1) e bongs 3% (n=1). A distribuição pode ser vista a seguir (GRÁFICO 2).

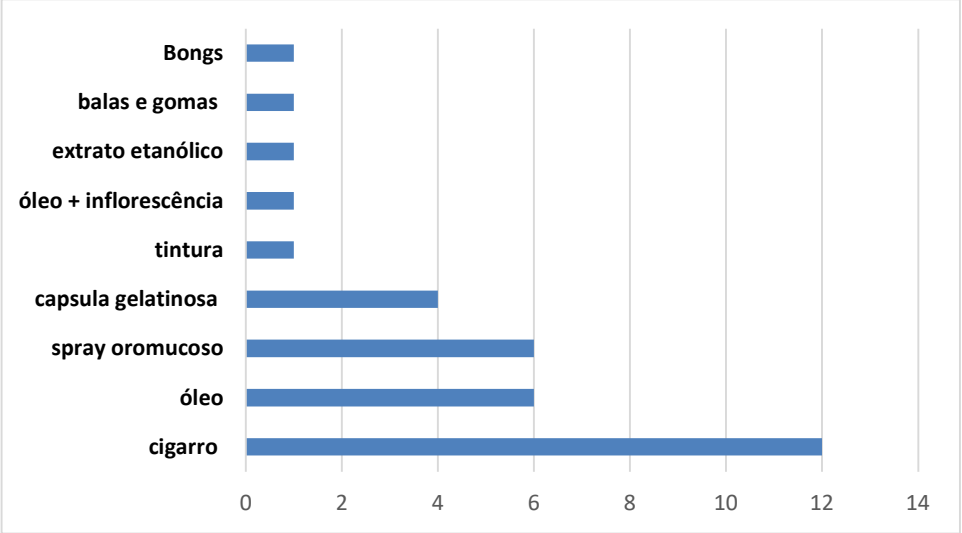


GRÁFICO 2: Formas Farmacêuticas descritas na revisão

Os tipos de dores tratadas com canabinóides presentes na revisão estão representadas adiante (GRÁFICO 3). Dor crônica representou 45% (n=13), dor neuropática 35% (n=10), dor irruptiva 3% (n=1), dor oncológica 3% (n=1), cefaléia 3% (n=1), síndrome de dor regional complexa 3% (n=1), dor fantasma 3% (n=1) e radiculopatia 3% (n=1).

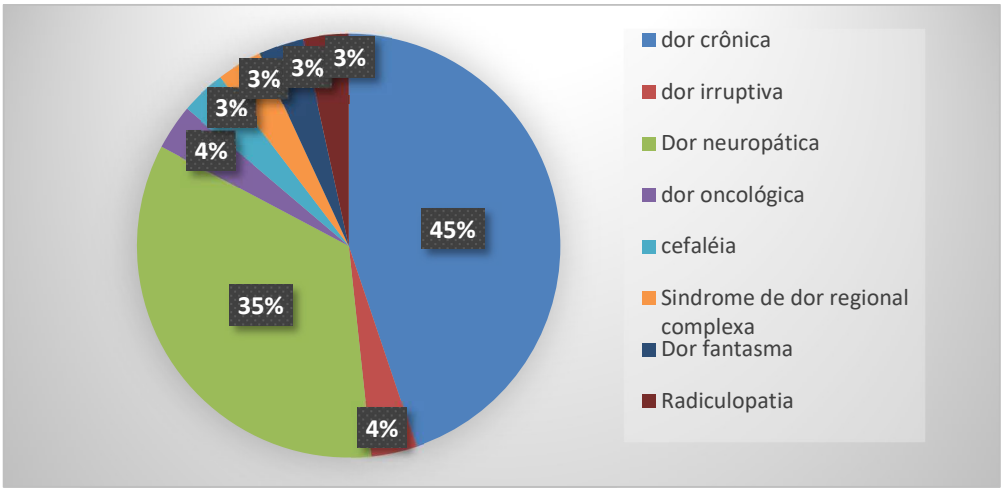


GRÁFICO 3: Tipos de dor tratados com canabinóides

4 DISCUSSÃO

4.1 A História da *Cannabis Sativa*

Alguns registros da utilização da Cannabis datam de 12000 anos atrás e graças a estudos paleobotânicos, foi possível identificar vestígios de cannabis há cerca de 11700 anos na Ásia Central. Os estudos não descrevem inicialmente o uso recreativo como se conhece hoje, mas sim, a utilização das fibras na fabricação de redes, cordas, alimentos e óleos extraídos a partir das sementes (BONINI et. al, 2018). Embora alguns achados sejam incertos, os registros em documentos históricos como, por exemplo, o papiro Ebers, explicam o uso milenar desta planta.

Clarke e Merlin (2016) afirmam que nossos antepassados também identificaram rapidamente a produção de resina peculiar das plantas fêmeas (FIGURAS A e B), vivenciando, assim, a euforia das plantas ricas em THC. A resina é bem conhecida hoje e formada em grande parte pelos tricomas que se formam sobre as flores femininas formando uma espécie de proteção da planta.

A partir disso, foi possível separar cepas para a obtenção de fibras e outras para extrair sua resina de efeito euforizante. Cerca de 12 mil anos atrás, após o período glacial, as sementes estavam presentes entre os povos nômades e eram utilizadas como moeda de troca (CROCQ, 2020). Esse fato rendeu, segundo o autor, o início da propagação da planta por diversas partes do planeta, através da distribuição de sementes.

FIGURAS 1 e 2: Flores femininas de *Cannabis sativa* (FONTE: Instagram @alienlabs)

Na Índia, a cannabis já era utilizada como um ingrediente divino, sendo utilizada na cosmogonia como agente de inspiração mística como uma crença ao

deus Shiva da mitologia Hindu (SAMORINI, 2016). A cannabis era conhecida, por esses povos, como a agitação do oceano. Na medicina indiana, chamada ayuvédica, a cannabis tinha nomes como *Vijaya* e suas indicações eram para reduzir as dores, melhorar a ansiedade, náuseas, apetite e sono, além de efeito relaxante e euforizante (CROCQ, 2020).

Na China, os primeiros registros são datados de 2000 anos a.C. ligados ao império de Shén Nóng. Porém, o registro mais palpável atribuído ao imperador Shén Nóng é um compêndio de 365 ervas escrito durante a dinastia Han entre 221 a.C. e 220 d.C. No Egito, o papiro Ebers, cerca de 1500 a.C. cita a aplicação tópica da cannabis para inflamação. Na língua acadiana, a cannabis era chamada de *azallú,* sendo usada na época para depressão (SCHWEMER, 2007).

Heródoto é citado descrevendo um ritual do povo cita que rastejavam sobre cobertores e semeavam sementes de cânhamo envoltas em brasa e ficando encantados com a fumaça perfumada. Em seu livro IV, ele aponta que o cânhamo poderia crescer naturalmente ou ser cultivado nas terras dos citas.

Em Roma, Plínio, Dioscórides e Galeno escreveram sobre cannabis medicinal em suas obras, mas, apenas Galeno abordou os efeitos psicoativos da planta. Plínio, o velho, como ficou conhecido, abordou a planta no livro The *Naturalis Historia* datado de 23 a 79 d.C. (DUNN, 2019). O autor escreveu desde decocções das raízes da planta até diferentes variedades cultivadas e selvagens. Quanto às indicações, eram para tratar inflamações e dor.

Dioscórides é bastante citado por autores na história da cannabis. Em sua farmacopeia *De Materia Medica* ele também cita a decocção de raízes da planta indicada para inflamações. Galeno relatou sobre a sensação de calor e o vapor quente e tóxico no consumo de sementes em grandes quantidades (CROCQ, 2020). Já durante o século XII, por volta de 1200 autores muçulmanos descreveram sobre a cannabis com destaque para Ibn al-Baytâr que mencionou a variedade *Qinnab hindî* ou *Cannabis indica* a qual viu apenas no Egito.

No final do século XIX, a Rainha Vitória utilizava cannabis para tratar suas fortes dores menstruais e a Imperatriz Elisabeth da Áustria utilizava-a para estimular o apetite e para tratar tosse, apreciando o fato de se tratar de um remédio natural (FELLNER & UNTERREINER, 2013).

O médico da Rainha Vitória se chamava J. Russel Reynolds e o mesmo resumiu sua experiência de 30 anos ou mais com a cannabis no mundialmente

famoso *Lancet* em 1890. Vale lembrar que o THC só foi descoberto décadas depois em 1964. Os achados de Reynolds já eram semelhantes ao que se conhece hoje e mostraram que o uso medicinal da cannabis tratava inflamação e síndromes dolorosas (BARON et. al, 2018).

Por volta do final da década de 30, mais precisamente o ano de 1937, a cannabis começar a sofrer um grande declínio nos Estados Unidos. Primeiro foi decretada a necessidade de imposto sobre a maconha e posterior retirada dela da farmacopeia americana. Em 1961, a planta ganha regime ainda mais rigoroso e aparece sob controle estrito ao lado da heroína, isso após a Convenção Única das Nações Unidas sobre Entorpecentes. Pondo fim até a então Idade do Ouro da Cannabis, em 1970, ela é declarada droga nos Estados Unidos, interrompendo as pesquisas e estudos clínicos por um longo tempo (CROCQ, 2020).

Na década de 1980, as primeiras tentativas de retomar a discussão sobre o uso da maconha visavam seu valor terapêutico. Em 1996, a Califórnia se torna o primeiro estado americano a legalizar a planta para usos medicinais e também porte em pequenas quantidades. Somente em 1 de janeiro de 2016, 25 estados americanos adotam legislações semelhantes para o uso de maconha. Em 8 de novembro daquele mesmo ano, foi aprovada, por meio de votação, a proposta 64, que visava, além do uso e porte de maconha por adultos a partir de 21 anos, o cultivo em residência particular (GALI et. al, 2021). Somente em 1 de janeiro de 2018, a Califórnia fica autorizada a licenciar negócios com cannabis medicinal e recreativa, autorizando compra e venda em estabelecimentos legais, rendendo milhões de dólares todos os anos aos Estados Unidos.

4.2 O Sistema Endocannabinóide

A planta *Cannabis* pertence à família Cannabaceae, diferenciando-se em três espécies que são *Cannabis sativa, Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis* (KALANT, 2001) (FIGURA 1). A planta, popularmente conhecida como maconha, tem sido usada há milhares de anos para alívio de dor, mas, apenas recentemente pode se construir uma base sólida, sugerindo resultados promissores no tratamento da dor neuropática crônica de origens distintas (MUCKE et. al, 2018).

FIGURA 3: estrutura das espécies de cannabis pertencentes à família Cannabaceae (FONTE: imagens google)

É importante compreender a existência do sistema endocanabinóide, um sistema biológico do corpo humano responsável por manter a homeostase do organismo através das ligações que realiza entre o cérebro e o corpo. Para atingir seu papel, tal sistema age regulando o apetite, controle cardiovascular, dor e função endócrina e resposta ao stress (COUTO, 2020).

Embora existam evidências do uso da *Cannabis Sativa* há milhares de anos, o sistema endocannabinóide foi descoberto muito recentemente de um estudo buscando análogos e enantiômeros do tetrahidrocanabinol (THC) foi descoberto em 1988 o primeiro receptor canabinóide (CB1) na membrana plasmática (ROSANTE et. al, 2021).

No início, mais de 100 canabinóides foram isolados da maconha. Desses, os principais eram CBD e THC (FIGURA 2), o primeiro isolado em 1940 pela primeira vez e o segundo apenas em 1964 na cidade de Israel pelos pesquisadores Mechoulam e Gaoni (PERTWEE, 2006).

A descoberta foi um passo gigante para possibilitar a descoberta do sistema endocanabinoide. Em 1992, 4 anos após a descoberta do CB1, Devane e colaboradores isolaram o primeiro endocanabinóide, a araquidonoiletanolamida (AEA) ou também conhecida como anandamida (CROCQ, 2020). A partir desse momento, toda pesquisa com canabinoides ganha um sentido maior uma vez que o nosso cérebro produzia um tipo de canabinoide endógeno.

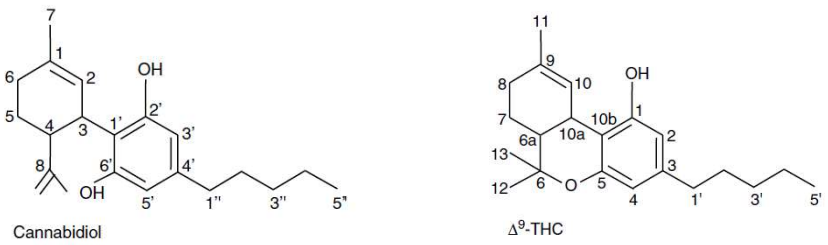


FIGURA 4: principais canabinoides de interesse clínico (Fonte: PERTWEE, 2006).

A atividade do sistema se baseia nos receptores CB1 e CB2 acoplados à proteína G e outro acoplado à proteína G55, pouco descrito na literatura, chamado CB3 (BARON et. al, 2018). Quanto aos ligantes dos canabinóides endógenos, são derivados do ácido araquidônico atuando através da ativação do seu receptor. A anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (FIGURA 3) são exemplos de endocanabinóides primários mediadores da sinalização e ativação do sistema endocanabinóide (SERRANO & PARSONS, 2011).

Os receptores CB1 (acoplado na proteína G) são amplamente distribuídos no sistema nervoso periférico e central, sendo expressos nos terminais nervosos centrais, periféricos e pré-sinápticos, sendo encontrados consideravelmente nas vias anatômicas da dor (DI MARZO et. al, 2011). Vale destacar que o tetrahidrocannabinol (THC) tem maior afinidade por esses receptores, estando associados ao efeito psicológico de algumas cepas de *Cannabis Sativa*.

A ativação segue a ordem de hiperpolarização pré-sináptica, fechamento de canais de cálcio, gerando inibição de neurotransmissores inibitórios e excitatórios como a 5-hidroxitriptanamina (serotonina), glutamato, ácido-aminobutírico (GABA), noradrenalina, dopamina, d-aspartato, acetilcolina e colecistoquinina em sinapses excitatórias e inibitórias. Dessa forma, pode modular vias de dor indiretamente envolvendo opioides, serotonina e receptores N-metil-d-aspartato (NMDA) (RAICHLEN et. al, 2012).

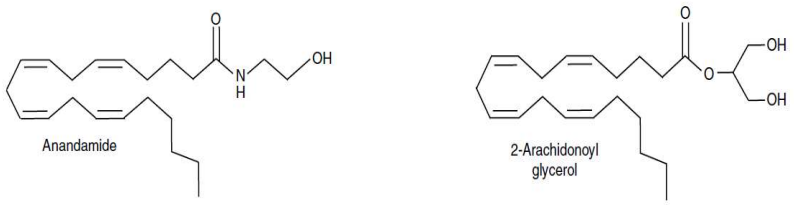


FIGURA 5: canabinoides endógenos Anandamida e 2 – Araquidonoilglicerol
(Fonte: PERTWEE, 2006).

Os receptores CB2, por sua vez, estão envolvidos no alívio da dor, por modular a liberação da dopamina (ZHANG et. al, 2017). Estão localizados em células imunes, tecidos periféricos e sistema nervoso central (SNC), influenciando a liberação de quimiocinas, citocinas e migração celular de macrófagos e neutrófilos por exemplo. Como o papel dos cannabinóides endógenos ou naturais está ainda

parcialmente elucidado (OWENS, 2015) e considerando a complexidade na patogênese de síndromes dolorosas como a dor neuropática crônica, a possibilidade de conhecer e manipular o sistema canabinóide se torna bastante atraente (MUCKE et. al, 2018).

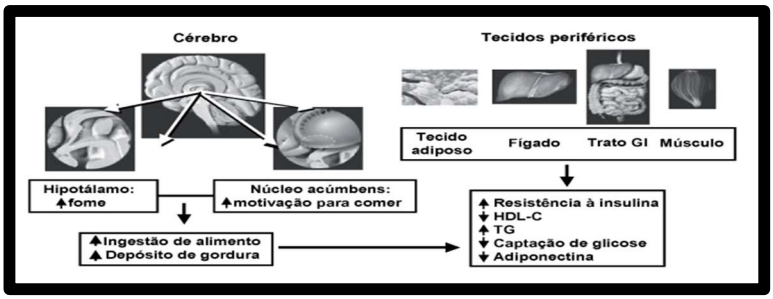


FIGURA 6: Efeitos centrais e periféricos do sistema endocanabinóide (Fonte: FRANSISCHETTI & ABREU, 2006).

A variada distribuição de receptores do sistema endocanabinóide é um desafio a ser estudado pela comunidade científica. Com diferentes vias de administração, sendo a via oral, inalada e oromucosa as mais citadas, os diferentes resultados de eficácia estão ligados diretamente à absorção, metabolismo e distribuição dos canabinóides (JOHAL et. al, 2020).

Os ligantes endógenos (*N*- araquidoniletanolamida e 2-araquidonil glicerol) assim como as enzimas do seu metabolismo (amida hidrolase de ácido graxo e monoacil glicerol lipase) do sistema estão distribuídos em todo o organismo, embora em variações consideráveis, incluindo cérebro, revestimento gastrointestinal, pulmões, endotélio, músculos e ossos (DI MARZO, 2011).

Nesse contexto HUESTIS (2007), explica que a absorção e posteriores efeitos dos canabinoides são influenciados pela via de administração e a fórmula do medicamento à base de cannabis. Segundo o autor, em 10 minutos após a primeira tragada, o THC atinge seu pico de concentração no sangue com cerca de 30% de biodisponibilidade. Já a forma oral sofre influência de fatores como o conteúdo gastrointestinal e metabolismo hepático de 1ª passagem (JOHAL et. al, 2020). Dessa forma, o pico de concentração plasmática de formas orais de THC varia de 4% a 20%, levando de 1 a 5 horas para ser alcançado. No entanto, tal prolongamento no tempo de concentração explica o fato de que as formas orais

representaram maior melhora da dor em relação ao placebo e formas fumadas (KARSCHNER et. al, 2011).

Pensando no tratamento da dor, BARON et. al (2018) destaca que os receptores CB1 tem concentração 10 vezes maior que receptores opioides no cérebro, também se posicionando em conjunto em regiões responsáveis pelas vias da dor (MCGEENEY, 2013). Essa informação é sugestiva para a contribuição do uso de canabinoides para diminuição de dose dos opioides. Os agonistas dos receptores canabinoides ainda aumentam a liberação endógena de peptídeos opioides com destaque para o THC que aumenta a expressão do gene precursor endógeno de opioides na região supraespinhal e espinhal na percepção da dor (ABRAMS et. al, 2011).

4.3 O Uso de Cannabis Medicinal e o Mecanismo Poupador de Opioides

Existem medicamentos que, quando combinados, apresentam uma ação complementar entre si, maximizando seus efeitos e reduzindo a dose administrada possibilitando efeitos colaterais menores (NIELSEN et. al, 2017). Um exemplo disso é o uso concomitante de canabinoides e opioides que, juntos, resultam no efeito poupador de opioides. Os canabinoides, quando administrados nesta situação, permitem a redução das doses de opioides sem que haja perca da analgesia (WOODHAMS et. al, 2015).

Opções que substituam os medicamentos opioides estão em crescente debate em diversas partes do mundo. Os estudos recentes, relacionados ao uso de canabinoides na dor crônica, já apontam alguma eficácia em condições dolorosas, principalmente, a dor crônica não oncológica (NUGENT et. al, 2017). Em países como Austrália, Canadá, Estados Unidos e Holanda, o uso de canabis medicinal é frequentemente citado, não apenas pelo alivio da dor não oncológica, como também pelo potencial efeito poupador de opioides (CAMPBELL et. al, 2018).

O efeito poupador de opioides é pouco sustentado devido à curta janela de acompanhamento e qualidade dos estudos que, na maioria, não passam de 12 meses, se restringindo, segundo CAMPBELL (2018), a pesquisas transversais e estudos ecológicos não adequados para testar as hipóteses causais. Os estudos se tornarão mais robustos à medida que as mudanças legislativas no mercado de canabis medicinal avancem (TROUTT & DIDONATO, 2015). Em sua coorte de 4

anos na Austrália, CAMPBELL (2018) não evidenciou relação da cannabis e a intensidade/interferência da dor ou redução no uso de opioides, entretanto, a dificuldade para conseguir maconha produzida legalmente culminaram em desistência de alguns participantes além de impossibilitar a padronização das amostras.

Com a legalização e disponibilidade de produtos à base de canabis legal, o uso entre pacientes que convivem com dor pode aumentar. Da mesma forma, ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo elevarão a qualidade da evidência utilizando produtos de qualidade (LINTZERIS et. al, 2018). No estudo de SIHOTA (2020), foram utilizadas formas orais, inaladas e oromucosas padronizadas. A evidência ligada ao THC aponta para um melhor controle da dor, uma vez que o CBD também atingia tal controle, porém, somente na presença mesmo que pequena de THC.

Para uso durante o dia, um consenso indicou dosagem de CBD oral de 5 a 20mg + dose inicial de THC entre 0,5-3 mg sendo aumentada em 1-2mg a cada 1 ou 2 semanas até atingir o alívio esperado de dor crônica. O CBD sozinho suportou a redução de opioides e reduziu o desejo pelos mesmos, induzidos por estímulos (CAPANO et. al, 2020).

Ainda é um desafio saber a dosagem ideal de canabinoides que reduzam as doses de opioides. Independente da via de administração e a farmacocinética da canabis medicinal é necessário que haja padronização nas embalagens, possibilitando comparação em pesquisas baseadas em seus componentes (OKUSANYA et. al, 2020).

Os receptores CB2 causam estímulo indireto nos receptores opioides presentes nas vias aferentes primárias (IBRAHIM et. al, 2015). O sinergismo observado com a administração de canabinoides e opioides possui evidências documentadas e, em parte, inclui o mecanismo de ativação de seus respectivos receptores, culminando em efeitos fisiológicos e neurocompartamentais, incluindo a antinocicepção (NIELSEN et. al, 2017). Os receptores CB1 e CB2 são capazes de induzir a antinocicepção que, por sua vez, induz a expressão gênica de precursores opioides (IBRAHIM et. al, 2015).

No estudo de Maguire e colaboradores (2013), cerca de 1,0 mg de THC administrado pouco antes de injeções de morfina ou fentanil, foram suficientes para reduzir a dose necessária para analgesia em 69 a 94% dos casos. Recentemente

um estudo incluiu uma coorte com 35 usuários ativos de canabis medicinal, evidenciando uso diário médio de 126 mg de opióides no grupo de usuários contra 138,5mg de opioides ao dia no grupo de não usuários (OKUSANYA et. al, 2020). Uma metanálise com 19 estudos pré-clínicos evidenciou efeitos sinérgicos entre canabinoides e opioides. A dose efetiva média de morfina foi 3,6 vezes menor do que quando administrada sozinha. A codeína, por sua vez, teve dose efetiva 9,5 vezes menor quando administrada com o THC (NIELSEN et. al, 2017).

Os especialistas em dor sugerem o uso de cannabis medicinal frente à mortalidade por overdose de opioides (COLLEN, 2012). A inclusão da cannabis medicinal não só reduziu as doses dos outros medicamentos na dor como melhoraram a qualidade de vida e efeitos colaterais de pacientes com dor crônica (HAROUTOUNIAN et. al, 2016).

Apesar das variadas evidências frente aos efeitos da cannabis medicinal, alguns autores alertam para a necessidade de conversas mais extensas por parte dos profissionais a fim de construir um diálogo maduro e focado nos efeitos fisiológicos dos canabinoides na redução gradual dos opioides e controle da dor (SIHOTA et. al, 2020).

4.4 Aspectos Farmacológicos dos Canabinoides

Com o interesse nos canabinóides ficando cada dia mais evidente, é necessário abordar os aspectos inerentes a sua farmacologia como sua absorção, metabolismo, distribuição e eliminação. Como descrito anteriormente, as vias de administração vão além da forma fumada, estando disponível em capsulas, óleos, sprays oromucosos e dispositivos inalatórios cada uma com tempo de absorção e disponibilidade distintos (GRAÇA, 2020).

Administrado por inalação CBD e THC, alcançam o pico de concentração máxima em até 10 minutos. 10 a 30% da substância estarão disponíveis na corrente sanguínea após esse período (GROTENHERMEN, 2003). Obviamente, a inalação não pode ser medida principalmente quando está em forma de cigarro que pode variar na quantidade de cannabis enrolada, frequência de inalações e tempo entre as mesmas (MARTIN et. al, 2018).

Estudos comprovaram um maior pico de concentração plasmática e área sob a curva (AUC) em fumantes frequentes de cannabis do que em usuários recentes,

no entanto, o uso de um vaporizador foi associado à redução de riscos respiratórios e compostos tóxicos gerados pela combustão (NEWMEYER et. al, 2016) (FIGURAS X E Y). A grande disponibilidade também se dá pela não interferência do metabolismo hepático de 1ª passagem.

FIGURA 7 E 8: Cigarro e vaporizador de *Cannabis sativa*

Passando para as formais orais de administração, já lidamos com uma absorção mais lenta chegando à corrente sanguínea após 1 a 2 horas (GRAÇA, 2020). Tanto o THC quanto o CBD são predominantemente lipofílicos e sofrem alto efeito do metabolismo hepático, explicando, assim, a baixa biodisponibilidade quando comparada à inalação (OLIVEIRA, 2016).

Alguns autores ainda destacam a via transdérmica na qual o CBD, que é menos lipofílico, tem dez vezes mais permeabilidade que o THC e se mostrou muito útil no tratamento de náuseas e vômitos (LUCAS, GALETTIS & SCHNEIDER, 2018). A preparação oromucosa, conhecida como sativex® (naboximols) em spray, também tem rápida absorção e uma concentração plasmática maiores que as formas orais e menores que as formas inaladas (GLEESON, 2019).

A distribuição dos canabinoides é rápida e alcança principalmente o cérebro, coração, fígado e pulmões que são bem vascularizados (GASTON & FRIEDMAN, 2017). A distribuição é influenciada por características do paciente como seu tamanho, peso e estado de doença que pode afetar a permeabilidade nas barreiras fisiológicas (LUCAS et. al, 2018). Como são compostos altamente lipofílicos, o acúmulo em tecidos adiposos é possível, assim como, uma redistribuição (por exemplo, durante perda de peso) e persistência da atividade canabinoide, dias após a administração (MARTIN et. al, 2018).

A metabolização de THC e CBD ocorre predominantemente no fígado. O THC usa a via do citocromo P450 (CYP 450), isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Sua forma metabolizada é em sua maioria o 11 – hidroxi – THC (11 – OH – THC) e 11 – carboxi – THC (11 – COOH – THC), sofrendo glucuronidação e posterior

eliminação fecal e urinária (SCHWOPE et. al, 2011). Tecidos que expressam o CYP450 (intestino delgado e cérebro, por exemplo) também realizam o metabolismo do THC em 11 – OH – THC, composto conhecido na literatura pela atividade psicoativa da planta.

O CBD por sua vez sofre metabolismo hepático por meio das isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 além das CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 E CYP2D6 (ZENDULKA et. al, 2016). Este canabinoide se torna o 7 – hidroxi canabidiol (7 – OH – CBD) após o processo de hidroxilação, sendo excretado predominantemente pelas fezes e em menor quantidade na urina (GASTON & FRIEDMAN, 2017). O CBD é, por vezes, relacionado com o efeito calmante e relaxante da canabis, porém, o conhecimento sobre a atividade farmacológica de seus metabólitos em humanos é insuficiente (UJVÁRY & HANUŠ, 2016).

A eliminação dos canabinoides é descrita como variada na literatura. O THC foi descrito em um estudo populacional com uma meia–vida inicial de aproximadamente 6 minutos e uma meia–vida terminal de até 22 horas (HEUBERGER et. al, 2015).

A meia vida terminal longa pode ser explicada pelo acúmulo nos tecidos adiposos citado anteriormente. Foi relatado que concentrações de THC maiores que 1μg 1^{-1} podem ser detectadas na corrente sanguínea de usuários frequentes de cannabis, após mais de 24 horas após a última administração (SKOPP & PÖTSCH, 2008). O CBD também tem meia–vida terminal longa de até 31 horas após inalação e meia–vida de eliminação de 2 até 5 dias (CONSROE et. al, 1991).

Informações importantes sobre interações medicamentosas da canabis com outras drogas já foram documentadas. Há possibilidade de interações fármaco-fármaco e por indução ou inibição de enzimas (GASTON & FRIEDMAN, 2017). Cannabis e tabaco induzem, quando fumados juntos, o CYP1A2, mecanismo que merece atenção quando um usuário utiliza outro medicamento metabolizado por essa enzima. Também já foram relatados casos de mania após administração de cannabis e fluoxetina visto que ambas sofrem metabolismo do CYP2D6 (STOLL, COLE & LUKAS, 1991).

O CBD também tem diversas interações documentadas. Em um estudo *in vitro* o transporte de medicamentos mediado pela glicoproteína P foi inibido (ZHU et. al, 2006). A co-administração com rifampicina que é indutor do CYP3A4 reduziu as concentrações plasmáticas de CBD. No estudo de Stott e colaboradores (2013), com

o cetoconazol, inibidor do CYP3A4, resultou no dobro de concentrações plasmáticas do canabidiol. *In vitro* o CBD se mostrou um forte inibidor do CYP2C19, o que sugere potenciais interações com quaisquer fármacos metabolizados por esta enzima (JIANG et. al, 2013). Um exemplo citado foi do clobazam, convertido pelo CYP2C19 em N-desmetilclobazam (metabólito ativo) e posteriormente convertido pela mesma enzima em um metabólito inativo (RUSSELL et. al, 2018).

Partindo para a Farmacodinâmica, o efeito sedativo, relaxante e a famosa "onda" é muito conhecida no senso comum. O efeito de sedação já foi comprovado cientificamente e pode gerar interações significativas se administrada concomitantemente com drogas depressoras do SNC (hipnóticos e sedativos) através da potencialização dos seus efeitos (ARELLANO et. al, 2017). Testes em humanos também indicaram elevação dos níveis plasmáticos de THC quando administrados com o álcool (LUKAS & OROZCO, 2001).

Algumas contraindicações dos canabinoides incluem doenças cardiovasculares, renais, hepáticas e psiquiátricas. Em estudos com voluntários saudáveis, o THC gerou sintomas psicóticos, aumento de ansiedade, percepção alterada e déficits cognitivos (D'SOUZA et. al, 2004).

Aliado às psicoses, os canabinoides podem levar à taquicardia, possivelmente pelo agonismo dos receptores CB1 presentes no tecido cardíaco e ainda levar a toxicidade cardíaca, se administrados com anfetaminas, cocaína entre outros agentes simpaticomiméticos (KARSCHNER et. al, 2011). Já o CBD foi associado à redução dos efeitos psicotrópicos e cardiovasculares associados ao THC podendo reduzir o risco de taquicardia (RUSSO & GUY, 2006).

Em idosos, os dados de eficácia e segurança dos medicamentos à base de cannabis são limitados. Embora esses indivíduos possam se beneficiar dos potenciais paliativos e sintomáticos, não se podem descartar as características inerentes a essa parcela da população. Aspectos como comorbidades, polifarmácia e vulnerabilidade cognitiva predispõem a manifestações mais graves dos efeitos adversos como a sedação o que eleva o risco de quedas (VAN DEN ELSEN et. al, 2014). Não se pode esquecer a queda na depuração renal e hepática que acontece com a chegada da terceira idade, assim como o aumento do tecido adiposo no qual já foi relatado acúmulo de THC e manifestações tardias com prolongamento da meia-vida (GLEGG et. al, 2013).

4.5 Toxicologia da Cannabis

Estudos demonstraram que a cannabis apresenta um risco menor de dependência em relação aos opióides, entretanto, não representa uma terapia inerte (SIHOTA et. al, 2020). Em altas doses, o THC teve efeitos colaterais como a taquicardia, psicose, ansiedade e sedação. Já o CBD, também em doses elevadas, teve efeitos como diarréia, fadiga, alterações no peso e no apetite (IFFLAND & GROTENHERMEN, 2017).

Com o aumento na oferta de medicamentos à base dos canabinoides, faz-se necessária uma orientação clínica sobre a titulação e iniciação seguras com esses medicamentos (RUSSO, 2019). Uma das abordagens principais do tratamento é exatamente a ideia do ‘comece devagar e vá devagar’ até atingir a dose ideal para resolver o problema (SIHOTA et. al, 2020). Isso se dá pelo fato de cada organismo responder de forma diferente a doses de canabinoides.

As doses iniciais de THC para tratamento variam de 0,5 até 3,0 mg/dose. As doses de 2,5 mg foram associadas a eventos psicoativos em alguns estudos com dronabinol (um isômero sintético do THC) e esse é um efeito que os pacientes de uso medicinal não buscam vivenciar (SIHOTA et. al, 2020).

Uma revisão trouxe ainda 1304 pacientes divididos em 9 estudos dos quais 61% demonstraram eventos adversos no SNC contra apenas 29% no placebo (MÜCKE et. al, 2018). Já na revisão de Aviram & Samuelly (2017) em 43 testes clínicos randomizados com canabinoides houve uma predominância de eventos adversos no SNC e também no trato gastrointestinal.

Os receptores CB1 são predominantes no sistema cardiovascular, sistema nervoso central e na vasculatura periférica. O THC que tem os CB1 como seu sítio ativo causa aumento da frequência cardíaca, assim como da pressão arterial, dependendo da dose administrada (MITTLEMAN et. al, 2001). A frequência de uso de maconha, principalmente cepas ricas em THC, foi associada a maior risco de arritmias e o uso crônico foi associado a mais episódios de angina, diminuição de sinais do sistema nervoso parassimpático e simpático, vasoconstrição central e periférica, aumento da aldosterona sérica e hipertensão (JONES, 2002).

Um estudo de 2017 com 1213 participantes apontou um risco 3,42 pontos a mais entre usuários e não usuários de maconha, de morrer em decorrência de

hipertensão (YANKEY et. al, 2017). No SNC, o aumento de tônus vascular cerebral e pressão arterial central foi associado ao THC.

O aumento da pressão arterial central diminuiu o fluxo cerebrovascular e isso foi associado a um risco de acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório (AIT) (MOUZAK et. al, 2000). Ainda foi sugerido que o uso de canabis aumenta o risco de AVC e em pacientes com risco aumentado de doença cardíaca entre usuários e não usuários de antiplaquetários e medicamentos anti-AVC (WOLFF et. al, 2011).

Outro estudo avaliando o uso de cocaína e maconha entre jovens revelou risco aumentado de doença cérebro vascular (DCV) (DEFILIPPIS et. al, 2018). Um dado importante evidenciou angiografias de usuários crônicos de cannabis, as quais demonstraram alterações ateroscleróticas, variando desde placas leves até oclusão total da vasculatura, com os usuários tendo diminuição após cessar o uso de maconha (DUCHENE et al, 2009).

Na década de 60, um estudo com 50 casos de arterite causada por cannabis foi descrito pela primeira vez. Já em 2013, outros autores descreveram patologias arteriais associadas ao uso crônico de cannabis, entre elas AVC, infarto do miocárdio e arterite (DESBOIS & CACOUB, 2013). Um autor acompanhou um usuário que relatava utilizar a droga há 38 anos e já apresentava lesões necróticas secas no dedão do pé esquerdo.

O mais interessante é que existia um quadro de arterite desenvolvido em paralelo ao uso de cannabis, de acordo com o paciente (COMBEMALE et. al, 2005). Em 2007, autores relataram o caso de homem usuário por 30 anos de cannabis, sem histórico de vasculopatias, porém, revelando em arteriografia, lesões arteriais segmentares que obstruíam a artéria poplítea (PEYROT et. al, 2007). Diversas causas foram descartadas e a vasculopatia foi atribuída ao uso crônico de cannabis.

Já foi relatado que o THC causa alterações nos sistemas simpático e parassimpático. Um estudo de 2014 trouxe o caso de um homem de 29 anos apresentando síndrome coronariana aguda após consumir maconha. Elevação do segmento ST foi relatada assim como uma grande elevação de troponina (GUNAWARDENA et. al, 2014).

Em um estudo de 2007, o uso crônico de maconha foi associado à disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) com ciclos de vasoconstrição e vasodilatação independente da atividade do músculo esquelético (MENDIZÁBEL & ADLER-

GRASCHINSKY, 2007). A irritação do endotélio vascular induzida por THC foi associada à disfunção do SNA e este ao risco aumentado de vasoespasmo em usuários crônicos de maconha (SUBRAMANIAM et. al, 2019).

Existem também evidências de aumento na agregação plaquetária induzida por cannabis. Embora a literatura ainda seja escassa nesse sentido, alguns autores já demonstraram dados interessantes. Um estudo de 2004 demonstrou que a ativação do receptor CB1 aumenta a expressão de proteínas de membrana plaquetárias, entre elas, IIb, IIIa e P-selectina (DEUSCH et. al, 2004).

Os resultados são sugestivos de que o THC pode induzir a cascata de coagulação. Para complementar, um estudo de 2012 apresentou o relatório de um usuário há vinte anos de maconha que sofreu infarto agudo do miocárdio sem apresentar histórico de DCV. A angiografia, então, revelou um trombo oclusivo na artéria descendente anterior esquerda atribuído ao uso de THC (DAHDOUH et. al, 2012).

Ativação dos receptores CB1 e CB2 foi atribuída a agregação plaquetária não reversível (SUBRAMANIAM et. al, 2019). Em 2012 os mesmos receptores foram ditos responsáveis por modular a função dos elementos do citoesqueleto da parede vascular, podendo desencadear uma cascata inflamatória e posterior formação de placa de ateroma (SINGLA, SACHDEVA & MEHTA, 2012).

Ironicamente CB1 e CB2 são antagonistas um do outro na aterosclerose (SUBRAMANIAM et. al, 2019). CB1 é pró inflamatório em monócitos e macrófagos desempenhando uma ação pró-aterogênica no endotélio vascular. CB2 por sua vez tem ação antiinflamatória e anti-aterogênica promovendo o controle lipídico (DURST & LOTAN, 2011).

Os efeitos do THC no SNC são bem descritos e, a curto prazo, é associado à psicose. A longo prazo, a mente humana pode desencadear crises de ansiedade, depressão e redução da motivação natural (SUBRAMANIAM et. al, 2019). Pacientes em estado de ansiedade e depressão estão mais propensos a crises de estresse.

Um estudo de 2005 abordou o mecanismo do estresse e o maior risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Os autores Rumsfeld & Ho (2005) evidenciaram que o estado constante de estresse desregula o sistema hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático, elevando a atividade adrenérgica e serotoninérgica. Tal desequilíbrio gera respostas como função

plaquetária irregular, tônus autonômico e inflamação. Todos esses fatores reunidos representam um risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares.

O CBD não responsável pelos eventos psicológicos da cannabis não é isento de riscos. Testes em animais, com doses acima das usadas em terapias com humanos, evidenciaram toxicidade que culminaram em morte embriofetal, neurotoxicidade, redução da espermatogênese, alterações no sistema reprodutor masculino e hipotensão (HUESTIS et. al, 2019). Embora diversos efeitos benéficos do CBD como a neuroproteção, controle da espasticidade e anti-psicose tenham sido descritos, existem estudos com dados de sua toxicidade tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

In vitro a toxicidade do CBD foi vista em oligodendrócitos de ratos, células responsáveis pela mielinização da substância branco do SNC (MATO et. al, 2010). Cerca de meia hora após a administração de 100 nM-10 micrometros de CBD, foi observada diminuição dos oligodendrócitos. *In vivo* em um estudo de 2017 foram administrados 50mg/kg intravenoso de CBD 4 leitões para avaliar o efeito neuroprotetor do canabinóide. Como o CBD reduziu a expressão do fator neurotrófico e proteínas de sinalização do hipocampo e córtex frontal, os autores concluíram que o CBD não proporcionou neuroproteção (GARBERG et. al, 2017).

A redução no número de convulsões em crianças com epilepsia é um dos destaques do tratamento com CBD. Em 2018, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o CBD reduziu as convulsões atônicas com pacientes que também receberam valproato, lamotrigina, clobazam e levetiracetam ou rufinamida (THIELE et. al, 2018). Mesmo assim, eventos adversos graves como apneia do sono ocorreram em 20 (23%) dos 86 participantes do ensaio.

Em outro ensaio, eficácia e segurança do CBD, a longo prazo, foram avaliadas em adultos e crianças com epilepsias intratáveis com até 10 drogas para este fim. Inicialmente eram administrados 2-10 mg/kg ao dia até chegar em 25-50mg/kg dia por 48 semanas. 24% dos 607 pacientes retiraram-se do estudo por falha na eficácia e 33% da amostra apresentaram eventos adversos graves, dentre eles, convulsões e estado de mal epiléptico (SZAFLARSKI et. al, 2018).

As síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut estão presentes na maioria das pesquisas, envolvendo CBD. Eventos adversos comuns envolvem sonolência, sedação, letargia, fadiga e mal estar. 117 pais que administraram preparações de

cannabis com CBD a seus filhos participaram de uma pesquisa online. A dose média era de 4,3 mg/kg/dia que os pais administraram por cerca de 6 meses.

Os eventos adversos relatados incluíram, na sua maioria, distúrbios gastrointestinais, no entanto, como eram administrados outros medicamentos durante o tratamento, não foi possível atribuir os resultados ao CBD (HUSSAIN et. al, 2015). Outro ensaio em 2016 incluiu 162 participantes que utilizaram entre 25-50mg/kg/dia de CBD por 12 semanas para epilepsia resistente a outros tratamentos. Os eventos adversos graves relatados foram perda de peso, diarreia e intolerância gastrointestinal (DEVINSKY et. al, 2016).

A hipótese de que a maconha causa infertilidade masculina é discutida há muito tempo. O que se sabe é que apenas testes com animais foram bem acompanhados. Um estudo de 2018 com camundongos fêmeas prenhes recebendo 0, 75, 150 ou 250mg/kg/dia de CBD evidenciou variações estruturais nos fetos e morte após administração da dose mais alta. Quando administradas em coelhas grávidas, as doses de 0,50, 80 ou 125mg/kg/dia resultaram em diminuição do peso corporal do feto e variações estruturais após dosagem mais alta (HUESTIS et. al, 2019).

5 CONCLUSÃO

Os canabinoides e o sistema endocanabinoide estão envolvidos em funções muito importantes no organismo humano, principalmente no SNC, TGI, Sistema Cardiovascular e endócrino. Foram observados resultados promissores tanto na redução de dores crônicas, vômitos e ansiedade, quanto em sinergismo com opioides no tratamento da dor. A abordagem do ‘comece devagar e vá devagar’ se mostra fundamental para atingir doses seguras e eficazes para cada paciente.

Novos estudos com maior duração e uma padronização dos produtos à base de cannabis devem existir. Com o crescimento do mercado medicinal, será possível visualizar estudos com produtos de maior qualidade futuramente. A análise de interação com outras drogas é um aspecto importante a ser estudado, uma vez que se conhecem bem os processos enzimáticos envolvidos no metabolismo dos canabinoides assim como de outras drogas.

Com isso, estudos voltados à população idosa precisam existir devido à sua escassez, possíveis benefícios para essas pessoas e principalmente suas características inerentes como comorbidades, polifarmácia, déficit cognitivo, aumento de tecido adiposo, queda de depuração renal e hepática. Os estudos duradouros ainda possibilitarão documentar melhor novos aspectos do uso de canabinoides, uma vez que os principais efeitos adversos mais graves foram relatados em usuários crônicos. O debate deve ser sempre levantado entre os profissionais da saúde para que possamos oferecer informações de qualidade, segurança e um melhor acolhimento para aqueles que busquem o tratamento com cannabis medicinal.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, D. I. et al. Cannabinoid–opioid interaction in chronic pain. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 90, n. 6, p. 844-851, 2011.

ARELLANO, Ana L. et al. Neuropsychiatric and general interactions of natural and synthetic cannabinoids with drugs of abuse and medicines. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 16, n. 5, p. 554-566, 2017.

AVIRAM, Joshua; SAMUELLY-LEICHTAG, G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Pain Physician**, v. 20, n. 6, p. E755-E796, 2017.

BARON, Eric P. et al. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. **The journal of headache and pain**, v. 19, n. 1, p. 1-28, 2018.

BONINI, Sara Anna et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315, 2018.

CLARKE, Robert; MERLIN, Mark. **Cannabis: evolution and ethnobotany**. Univ of California Press, 2016.

CLEGG, Andrew et al. Frailty in elderly people. **The lancet**, v. 381, n. 9868, p. 752-762, 2013.

COLLEN, Mark. Prescribing cannabis for harm reduction. **Harm reduction journal**, v. 9, n. 1, p. 1-5, 2012.

COMBEMALE, P. et al. Cannabis arteritis. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 1, p. 166-169, 2005.

CONSROE, Paul et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 40, n. 3, p. 701-708, 1991.

COUTO, Catia Sofia Silva. **A Utilização da Canábis para Fins Medicinais em Oncologia no Contexto Português**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

CROCQ, Marc-Antoine. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223, 2020.

DAHDOUH, Ziad et al. Cannabis and coronary thrombosis: what is the role of platelets?. **Platelets**, v. 23, n. 3, p. 243-245, 2012.

DEFILIPPIS, Ersilia M. et al. Cocaine and marijuana use among young adults with myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 22, p. 2540-2551, 2018.

DESBOIS, Anne Claire; CACOUB, Patrice. Cannabis-associated arterial disease. **Annals of vascular surgery**, v. 27, n. 7, p. 996-1005, 2013.

DEUSCH, Engelbert et al. The procoagulatory effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in human platelets. **Anesthesia & Analgesia**, v. 99, n. 4, p. 1127-1130, 2004.

DEVINSKY, Orrin et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 3, p. 270-278, 2016.

DI MARZO, Vincenzo; PISCITELLI, Fabiana; MECHOULAM, Raphael. Cannabinoids and endocannabinoids in metabolic disorders with focus on diabetes. **Diabetes-Perspectives in Drug Therapy**, p. 75-104, 2011.

DI MARZO, Vincenzo. Endocannabinoid signaling in the brain: biosynthetic mechanisms in the limelight. **Nature neuroscience**, v. 14, n. 1, p. 9-15, 2011.

D'SOUZA, Deepak Cyril et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 8, p. 1558-1572, 2004.

DUCHENE, C. et al. Cannabis-induced cerebral and myocardial infarction in a young woman. **Revue neurologique**, v. 166, n. 4, p. 438-442, 2009.

DUNN, Daisy. **The Shadow of Vesuvius: A Life of Pliny**. Liveright Publishing, 2019.

FELLNER, Sabine; UNTERREINER, Katrin. **Morphium, Cannabis und Cocain: Medizin und Rezepte des Kaiserhauses**. Amalthea Signum Verlag, 2013.

FRANCISCHETTI, Emilio Antonio; ABREU, Virginia Genelhu de. O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 87, n. 4, p. 548-558, Oct. 2006

GALI, Kathleen et al. Changes in cannabis use, exposure, and health perceptions following legalization of adult recreational cannabis use in California: a prospective observational study. **Substance abuse treatment, prevention, and policy**, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2021.

GARBERG, Håvard T. et al. High-dose cannabidiol induced hypotension after global hypoxia-ischemia in piglets. **Neonatology**, v. 112, n. 2, p. 143-149, 2017.

GASTON, Tyler E.; FRIEDMAN, Daniel. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 313-318, 2017.

GLEESON, Penny. The challenge of medicinal cannabis to the political legitimacy of therapeutic goods regulation in Australia. **Melb. UL Rev.**, v. 43, p. 558, 2019.

GRAÇA, Margarida Correia Salero. **Canabinóides: estrutura química, efeitos farmacológicos e utilização terapêutica**. 2020. Tese de Doutorado.

GROTENHERMEN, Franjo. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. **Clinical pharmacokinetics**, v. 42, n. 4, p. 327-360, 2003.

GUNAWARDENA, Mudalige Don Vajira Malin et al. Myocardial infarction following cannabis induced coronary vasospasm. **Case Reports**, v. 2014, p. bcr2014207020, 2014.

HAROUTOUNIAN, Simon et al. The effect of medicinal cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain. **The Clinical journal of pain**, v. 32, n. 12, p. 1036-1043, 2016.

HEUBERGER, Jules AAC et al. Population pharmacokinetic model of THC integrates oral, intravenous, and pulmonary dosing and characterizes short-and long-term pharmacokinetics. **Clinical pharmacokinetics**, v. 54, n. 2, p. 209-219, 2015.

HUESTIS, Marilyn A. et al. Cannabidiol adverse effects and toxicity. **Current neuropharmacology**, v. 17, n. 10, p. 974-989, 2019.

HUSSAIN, Shaun A. et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. **Epilepsy & Behavior**, v. 47, p. 138-141, 2015.

IBRAHIM, Mohab M. et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 8, p. 3093-3098, 2005.

IFFLAND, Kerstin; GROTENHERMEN, Franjo. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 2, n. 1, p. 139-154, 2017.

JIANG, Rongrong et al. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. **Drug metabolism and pharmacokinetics**, p. DMPK-12-RG-129, 2013.

JOHAL, Herman et al. Cannabinoids in chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders**, v. 13, p. 1179544120906461, 2020.

JONES, Reese T. Cardiovascular system effects of marijuana. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. S1, p. 58S-63S, 2002.

KALANT, Harold. Medicinal use of cannabis: history and current status. **Pain Research and Management**, v. 6, n. 2, p. 80-91, 2001.

KARSCHNER, Erin L. et al. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral Δ9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. **Clinical chemistry**, v. 57, n. 1, p. 66-75, 2011.

KARSCHNER, E. L. et al. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, n. 3, p. 400-407, 2011.

LUCAS, Catherine J.; GALETTIS, Peter; SCHNEIDER, Jennifer. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British journal of clinical pharmacology**, v. 84, n. 11, p. 2477-2482, 2018.

LUCAS, Catherine J. et al. Cannabinoid disposition after human intraperitoneal use: an insight into intraperitoneal pharmacokinetic properties in metastatic cancer. **Clinical therapeutics**, v. 40, n. 9, p. 1442-1447, 2018.

LUKAS, Scott E.; OROZCO, Sara. Ethanol increases plasma Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) levels and subjective effects after marihuana smoking in human volunteers. **Drug and alcohol dependence**, v. 64, n. 2, p. 143-149, 2001.

MAGUIRE, David R.; YANG, Wenjuan; FRANCE, Charles P. Interactions between μ-opioid receptor agonists and cannabinoid receptor agonists in rhesus monkeys: antinociception, drug discrimination, and drug self-administration. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 345, n. 3, p. 354-362, 2013.

MARTIN, Jennifer H. et al. Exogenous cannabinoid efficacy: merely a pharmacokinetic interaction?. **Clinical pharmacokinetics**, v. 57, n. 5, p. 539-545, 2018.

MATO, Susana; VICTORIA SÁNCHEZ-GÓMEZ, María; MATUTE, Carlos. Cannabidiol induces intracellular calcium elevation and cytotoxicity in oligodendrocytes. **Glia**, v. 58, n. 14, p. 1739-1747, 2010.

MCGEENEY, Brian E. Cannabinoids and hallucinogens for headache. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 53, n. 3, p. 447-458, 2013.

MENDIZÁBAL, Victoria Eugenia; ADLER-GRASCHINSKY, E. Cannabinoids as therapeutic agents in cardiovascular disease: a tale of passions and illusions. **British journal of pharmacology**, v. 151, n. 4, p. 427-440, 2007.

MITTLEMAN, Murray A. et al. Triggering myocardial infarction by marijuana. **Circulation**, v. 103, n. 23, p. 2805-2809, 2001.

MOUZAK, A. et al. Transient ischemic attack in heavy cannabis smokers–how 'safe'is it?. **European neurology**, v. 44, n. 1, p. 42-44, 2000.

MÜCKE, Martin et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2018.

NEWMEYER, Matthew N. 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. 62, n. 12, p. 1579-1592, 2016.

NIELSEN, Suzanne et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 9, p. 1752-1765, 2017.

NUGENT, Shannon M. et al. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review. **Annals of internal medicine**, v. 167, n. 5, p. 319-331, 2017.

OKUSANYA, Babasola O. et al. Medical cannabis for the reduction of opioid dosage in the treatment of non-cancer chronic pain: a systematic review. **Systematic reviews**, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2020.

OLIVEIRA, Ricardo Jorge Dinis. Metabolomics of Delta (9)-tetrahydrocannabinol: implications in toxicity. **Drug Metabolism Reviews**, 48(1), 80–87. https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1137307, 2016.

OWENS, Brian. Drug development: The treasure chest. **Nature**, v. 525, n. 7570, p. S6-S8, 2015.

PEYROT, I. et al. Cannabis arteritis: a new case report and a review of literature. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 21, n. 3, p. 388-391, 2007.

PERTWEE, Roger G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. **British journal of pharmacology**, v. 147, n. S1, p. S163-S171, 2006.

RAICHLEN, David A. et al. Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the ‘runner’s high’. **Journal of experimental biology**, v. 215, n. 8, p. 1331-1336, 2012.

ROSANTE, Marisa Cristina et al. Influência de diferentes protocolos de exercício e da dieta hiperlipídica sobre o sistema endocanabinóide de ratos. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 35, n. 1, p. 159-175, 2021.

RUMSFELD, John S.; HO, P. Michael. Depression and cardiovascular disease: a call for recognition. **Am Heart Assoc**. 2005.

RUSSELL, Gabrielle R. et al. Impact of drug interactions on clobazam and N-desmethylclobazam concentrations in pediatric patients with epilepsy. **Therapeutic drug monitoring**, v. 40, n. 4, p. 452-462, 2018.

RUSSO, Ethan B. **Cannabis and pain**. 2019.

RUSSO, Ethan; GUY, Geoffrey W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Medical hypotheses**, v. 66, n. 2, p. 234-246, 2006.

SAMORINI, Giorgio. **Mitologia delle piante inebrianti**. Edizioni Mediterranee, 2016.

SCHWEMER, Daniel. Diagnoses in Assyrian and Babylonian medicine. Ancient sources, translations and modern medical analyses. Translated and with commentary by JoAnn Scurlock, Burton R. Andersen. Urbana, Chicago, University of Illinois Press, cop. 2005. XXIII, 879 p. Ill. $150.–. ISBN 0-252-02956-9. **Gesnerus**, v. 64, n. 1-2, p. 121-122, 2007.

SCHWOPE, David M. et al. Identification of recent cannabis use: whole-blood and plasma free and glucuronidated cannabinoid pharmacokinetics following controlled smoked cannabis administration. **Clinical chemistry**, v. 57, n. 10, p. 1406-1414, 2011.

SERRANO, Antonia; PARSONS, Loren H. Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. **Pharmacology & therapeutics**, v. 132, n. 3, p. 215-241, 2011.

SINGLA, Sandeep; SACHDEVA, Rajesh; MEHTA, Jawahar L. Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. **Clinical cardiology**, v. 35, n. 6, p. 329-335, 2012.

SKOPP, Gisela; PÖTSCH, Lucia. Cannabinoid concentrations in spot serum samples 24–48 hours after discontinuation of cannabis smoking. **Journal of analytical toxicology**, v. 32, n. 2, p. 160-164, 2008.

STOLL, Andrew L.; COLE, Jonathan O.; LUKAS, Scott E. A case of mania as a result of fluoxetine-marijuana interaction. **The Journal of clinical psychiatry**, 1991.

STOTT, Colin et al. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. **Springerplus**, v. 2, n. 1, p. 1-15, 2013.

SUBRAMANIAM, Venkat N. et al. The cardiovascular effects of marijuana: are the potential adverse effects worth the high?. **Missouri medicine**, v. 116, n. 2, p. 146, 2019.

SZAFLARSKI, Jerzy P. et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. **Epilepsia**, v. 59, n. 8, p. 1540-1548, 2018.

THIELE, Elizabeth A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1085-1096, 2018.

TROUTT, William D.; DIDONATO, Matthew D. Medical cannabis in Arizona: patient characteristics, perceptions, and impressions of medical cannabis legalization. **Journal of psychoactive drugs**, v. 47, n. 4, p. 259-266, 2015.

UJVÁRY, István; HANUŠ, Lumír. Human metabolites of cannabidiol: a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 1, n. 1, p. 90-101, 2016.

VAN DEN ELSEN, Geke AH et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. **Ageing research reviews**, v. 14, p. 56-64, 2014.

WOLFF, Valérie et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. **Stroke**, v. 42, n. 6, p. 1778-1780, 2011.

WOODHAMS, Stephen G. et al. The role of the endocannabinoid system in pain. **Pain control**, p. 119-143, 2015.

YANKEY, Barbara A. et al. RETRACTED: Effect of marijuana use on cardiovascular and cerebrovascular mortality: A study using the National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality file. **European journal of preventive cardiology**, v. 24, n. 17, p. 1833-1840, 2017.

ZENDULKA, Ondrej et al. Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. **Current drug metabolism**, v. 17, n. 3, p. 206-226, 2016.

ZHANG, Hai-Ying et al. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. **Addiction biology**, v. 22, n. 3, p. 752-765, 2017.

ZHU, Hao-Jie et al. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 317, n. 2, p. 850-857, 2006.

ages

TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO REVISOR DE LÍNGUA PORTUGUESA

Anexar documento comprobatório de habilidade com a língua, exceto quando revisado pelo orientador.

Eu, Joaquim Cardoso da Silveira Neto,

declaro inteira responsabilidade pela revisão da Língua Portuguesa do Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), intitulado:

Cannabis medicinal no tratamento da dor crônica

a ser entregue por Diego Andrade Silva,

acadêmico (a) do curso de Farmácia.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade no que se refere à revisão do texto escrito no trabalho.

Paripiranga, 19 de junho de 2021.

Joaquim Cardoso da Silveira Neto
Assinatura do revisor

Faculdade AGES

O Diretor Acadêmico da Faculdade de Ciências Humanas e Sociais,
no uso de suas atribuições e tendo em vista a conclusão do Curso de Licenciatura Plena em Letras
em 02 de dezembro de 2006, confere o título de

Licenciado em Letras a

Joaquim Cardoso da Silveira Neto

brasileiro, natural do Estado da Bahia, nascido a 08 de abril de 1982, RG 10103231 56-SSP-BA,
filho de João Cardoso Sobrinho e Idalina de Jesus Cardoso

e outorga-lhe o presente Diploma, a fim de que possa gozar de todos os direitos e prerrogativas legais.

Paripiranga - BA, 02 de dezembro de 2006.

José Wilson dos Santos
Diretor Acadêmico

Joaquim Cardoso da Silveira Neto
Joaquim Cardoso da Silveira Neto
Diplomado

Maria de Fátima Rabelo Andrade e Oliveira
Maria de Fátima Rabelo Andrade e Oliveira
Secretária Acadêmica

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Curso de
LETRAS

Reconhecido pela Portaria MEC nº 3.634, de 17-10-2005,
publicada no D.O.U. em 20-10-2005.

APOSTILA

FACULDADE AGES

O diplomado concluiu nesta Faculdade
a Habilitação em
Português e Literaturas da Língua Portuguesa.

Paripiranga - BA, 02 de dezembro de 2006.

José Wilson dos Santos
Diretor Acadêmico

Maria Ma[illegible] Siqueira Oliveira

00 12 06 105

[illegible] Plena em Língua Portuguesa e Literaturas da Língua Portuguesa

00 dezembro 2006

Lázaro Azevedo Souza
Secretaria Geral dos Cursos
Sup. Acadêmica/UFRA

»ages

TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO TRADUTOR DE LÍNGUA ESTRANGEIRA: INGLÊS, ESPANHOL OU FRANCÊS.
Anexar documento comprobatório da habilidade do tradutor, oriundo de IES ou instituto de línguas.

Eu, Lauanne Monique Freire Barroso,
declaro inteira responsabilidade pela tradução do Resumo (Abstract/Resumen/Résumé)
referente ao Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), intitulada:
Cannabis Medicinal no tratamento da dor crônica.

a ser entregue por Diêgo Andrade Silva,
acadêmico (a) do curso de Farmácia.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade pelo zelo do trabalho no que se refere à tradução para a língua estrangeira.

Paripiranga, 11 de junho de 2021.

Lauanne Monique Freire Barroso
Assinatura do tradutor

Organização Americana de Cultura Inglesa

Rua Cel. Sousa Freire, 54 – Centro – Lagarto – Sergipe – Brasil

CNPJ 10.343.098/0001-33

INSC. MUN. Nº 017177-8

Certificate

This is to certify that

LUANNE MONIQUE FREIRE BARROSO

Has completed the **KIDS, TEENS, REGULAR AND UPPER REGULAR** levels according to **HER** outstanding efforts in our Examinations.

Lagarto, **JUNE 19, 2017.**

JOESILDA NASCIMENTO FREIRE BARROSO
Diretora – RG. 358.005 – SE

LUANNE MONIQUE FREIRE BARROSO
Secretária – RG. 2419597-9 – SE

Our Courses	Reference Course
Kids Starter Development (A/B) **Teens** Introductory Level Elementary Level **Regular** Beginner (Intro A/B) Elementary Pre-intermediate Intermediate **Upper Regular** Fluency One Fluency Two Fluency Three Fluency Four	

Reference Course

	REGULAR: Intermediate	UPPER REGULAR: Fluency One	Fluency Two	Fluency Three	Fluency Four
Oral:	8.2	9.2	9.3	9.1	9.0
Written:	8.5	9.3	9.2	9.1	9.3
Average:	8.3	9.2	9.2	9.1	9.1
Frequency:	100%	100%	100%	100%	100%
Workload:	66h	66h	66h	66h	66h
School:	OACI	OACI	OACI	OACI	OACI
Year:	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1

Last Courses:

	KIDS: Starter	Development A	Development B	TEENS: Introductory	Element.	REGULAR: Element.	Pre-Intermediate
Oral:	9.1	9.6	9.0	9.0	9.3	9.6	9.4
Written:	9.0	9.7	8.8	8.8	9.5	9.7	9.2
Average:	9.0	9.6	8.9	8.9	9.4	9.6	9.3
Frequency:	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Workload:	100h	100h	100h	100h	100h	100h	100h
School:	OACI	OACI	OACI	OACI	OACI	OACI	OACI
Year:	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008

Registration No. 019/17-1

OACI IDIOMAS LTDA ME

Rua Coronel Souza Freire, 54
Centro I 49.400-000
LAGARTO-SE