

**A IMPORTÂNCIA E APLICABILIDADE DOS BIOATIVOS DA  
*Cannabis sativa* NA MEDICINA**

**THE SIGNIFICANCE AND APPLICABILITY OF *Cannabis sativa*  
BIOACTIVES IN MEDICINE**

**Autores:** Bárbara Cavalcanti Justo<sup>1</sup>, Thiago Rorato Oliveira<sup>2</sup>, Yoko Oshima Franco<sup>3</sup>, Romulo Tadeu Dias de Oliveira<sup>4</sup>

**Afiliação:** 1. Graduanda curso biomedicina Universidade de Sorocaba – UNISO, 2. Graduando curso biomedicina Universidade de Sorocaba – UNISO. 3. Professora titular na universidade de Sorocaba 4. Professor adjunto universidade de Sorocaba.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A *Cannabis sativa*, ou “cânhamo da Índia”, pode ser encontrada crescendo livremente como arbusto em várias partes do mundo. Utilizada por milênios de diversas formas como para indústria têxtil, papel e para fins terapêuticos. Apresenta propriedades farmacológicas e terapêuticas promissoras para aplicabilidade em doenças crônicas, ansiedade e outras. **OBJETIVO:** Evidenciar a importância do aprofundamento dos estudos na *Cannabis sativa*, e mostrar as suas aplicabilidades na medicina atual. **MÉTODO:** Buscando uma análise mais crítica, trata-se de uma revisão narrativa da literatura, exploratória. Foi realizada por busca em base de dados, Scielo, NCBI, PubMed e LILACS. Os descritores utilizados foram “Cannabis”, “estudo medicinal”, “canabinóides”, “efeito terapêutico”. **RESULTADOS:** Os bioativos derivados da *Cannabis sativa* já estão sendo utilizados no mundo e no Brasil, passaram por autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). São utilizados no tratamento de ansiedade, dores crônicas, depressão, insônia, esclerose múltipla, autismo. **CONCLUSÃO:** Os potenciais terapêuticos dos bioativos devem receber atenção, devendo ser realizadas mais pesquisas para maior conhecimento dessas substâncias, e assim, maior conhecimento para uma melhor aplicabilidade com melhores resultados. Também a alta importância de educar e orientar a população e os profissionais.

**Palavras-chave:** Cannabis; estudo medicinal; efeito terapêutico; canabinóides

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** *Cannabis sativa*, or “Indian hemp”, can be found growing freely as a shrub in many parts of the world. Used for millennia in various ways such as for the textile industry, paper and for therapeutic purposes. It presents promising pharmacological and therapeutic properties for applicability in chronic diseases, anxiety, and others. **OBJECTIVE:** Highlight the importance of further studies on *Cannabis sativa* and show applicability in current medicine. **METHOD:** Seeking a more critical analysis, this is an exploratory narrative review of the literature. It was performed by searching a database, Scielo, NCBI, PubMed and LILACS. The descriptors used were "Cannabis", "medicinal study", "cannabinoids", "therapeutic effect". **RESULTS:** The bioactives derived from *Cannabis sativa* are already being used around the world and in Brazil, they have been authorized by the National Health Surveillance Agency (ANVISA). Used in the treatment of anxiety, chronic pain, depression, insomnia, multiple sclerosis, autism. **CONCLUSION:** The therapeutic potential of the bioactives should receive attention, and more research should be carried out for greater knowledge of these substances, and thus, greater knowledge for better applicability with better results. Also, the high importance of educating and guiding the population and professionals.

**Keywords:** Cannabis; clinical study; therapeutic effect; cannabinoids

## INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa*, conhecido pelo nome de “cânhamo da Índia”, pertence à família Cannabaceae, e pode ser encontrada crescendo livremente como arbusto em várias partes do mundo, principalmente nas regiões de clima tropical e temperado<sup>1</sup>. É reconhecida há séculos como uma planta com grande potencial terapêutico. Os primeiros relatos foram encontrados na China, há 2.000 anos, onde eram explorados os potenciais terapêuticos da planta e registrados no Pen-Ts’ao Ching (primeira farmacopéia conhecida no mundo), onde foram descritos os usos em diversos problemas, nomeadamente, dores reumáticas, problemas intestinais, malária e problemas no sistema reprodutor feminino.<sup>2</sup>

Relatos indicam que esta planta está entre as primeiras a ser cultivada pelo homem, utilizada para diversos fins como, confecção de tecidos, alimentação, práticas religiosas e medicinais. Há Cerca de 300 anos atrás os assírios já consideravam a *Cannabis* como o principal medicamento da sua farmacopeia, e nomearam de acordo com o uso, por exemplo, *qunnabu*, em rituais religiosos; *azallu*, termo medicinal assim como hemp; *gan-zi-gun-nu*, o qual significava "a droga que extrai a mente".<sup>1</sup>

No atual cenário mundial, a recente descriminalização de mercados domésticos de venda de *Cannabis sativa* L. (canábis) nos Estados Unidos da América e no Uruguai trazem alternativas para reduzir o cenário negativo da planta no mundo. Pensando que, um mercado legalizado geraria novos empregos e impostos que podem ser alocados para controle do consumo e redirecionado para as necessidades no estado/cidade/município<sup>3</sup>.

Sabe-se que a *Cannabis* não é uma planta nativa do solo brasileiro, porém está atrelada à história do Brasil, não só pela população indígena da Amazônia que já utilizavam a planta com propósito medicinal e em rituais religiosos<sup>9</sup>, mas também usada nas velas e cordames das caravelas que chegaram no país. Entre os séculos XVI ao XVIII os senhores-de-engenho toleravam que as etnias de matrizes africanas fizessem uso do fumo de cannabis e de tabaco. Com isso, a maconha se tornou “vício legado pelo negro”, além de estabelecerem crenças sobre os efeitos colaterais à saúde, onde a planta causaria episódios de violência, agressividade, delírios, loucuras, idiotia e outros<sup>5</sup>.

A *Cannabis* possui vários compostos psicoativos (canabinóides), que apresentam diferentes concentrações, dependentes de fatores genéticos e ambientais. Outros fatores também podem contribuir para essa concentração no conteúdo psicoativo, como o tempo de cultivo (maturação da planta) e o tratamento da amostra (secagem, estocagem, extração e condições de análise)<sup>7</sup>. A planta possui mais de 538 componentes químicos na sua composição, porém só 60 recebem a classificação de canabinóides, dentre todos, apenas o delta-9-tetrahidrocabinol ( $\Delta$ 9-THC) possui propriedades psicoativas<sup>8,9</sup>. São comumente mais estudados na farmacologia o delta-9-tetrahidrocabinol ( $\Delta$ 9-THC) e o Canabidiol (CBD), porém, existem outros canabinóides isolados, como o Canabigerol (CBG) e Canabicromeno (CBC)<sup>10</sup>.

Nos últimos anos, os canabinóides foram aplicados em diversos sintomas ligados à alterações psicológicas, como, estimulação de apetite, controlar dor, e para controle de náusea e vômito induzido

por quimioterapia<sup>7</sup>. Só o canabidiol (CBD) pode tratar mais de 30 patologias ou transtornos neurológicos devido as propriedades ansiolíticas, anti-inflamatórias, anticonvulsiantes e antitumorais<sup>11</sup>.

No Brasil, a legalização ainda passa por um processo, o cultivo é restrito e a importação dos medicamentos derivados são de alto custo, ainda se faz necessário o estabelecimento de um marco regulatório, para assim ocorrer normatização de cultivo para fins de pesquisa científica e uso medicinal, investimentos públicos e privados contínuos na pesquisa, desenvolvimento e liberação de medicamentos derivados, além de auxílio aos pacientes junto a políticas públicas de saúde<sup>12</sup>.

Tendo em vista que a *Cannabis sativa* (canábis) apresenta inúmeros componentes bioativos que podem ser aplicados para amenizar os sintomas de diversas patologias humanas é objetivo deste estudo avaliar a importância do estudo e a aplicabilidade da cannabis e dos seus diferentes bioativos, avaliando o potencial terapêutico em humanos, auxiliando na redução do consumo de medicamentos convencionais promovendo melhora na qualidade de vida.

## MÉTODOS

Para elaboração desse estudo, foi realizada uma revisão narrativa da literatura. A busca dos artigos científicos foi realizada de forma não sistemática nas bases de dados *Medlars Online International Literature* (MEDLINE) via PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores utilizados foram ‘*Cannabis sativa*’, ‘estudo medicinal’, ‘canabinóides’, ‘efeito terapêutico’ nos idiomas português e inglês encontrados por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) com a finalidade de encontrar artigos científicos com até 5 anos de publicação, que descrevam os estudos e as aplicabilidades dos bioativos da *Cannabis sativa* na medicina. Depois de aplicar os critérios de inclusão e exclusão, os artigos que eram irrelevantes para a questão de pesquisa foram excluídos. Os artigos que continham informações clínicas e fisiológicas da *Cannabis sativa* foram selecionados para melhor entendimento. Também foram incluídos artigos que descrevessem o mecanismo de ação e a ação terapêutica da planta.

## DESENVOLVIMENTO

### *Cannabis*

A planta herbácea *Cannabis spp.* pertence à família Cannabaceae (Tabela 1). Existe em três espécies diferentes: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*, sendo a *Cannabis sativa* a mais conhecida e comercializada no mundo<sup>13</sup>. Sua raiz é axial, perpendicular e branca, possuindo um caule herbáceo, do tipo haste, com característica fina e ereta, apresentando cor verde escura, oco e com superfície pilosa, com formato ligeiramente triangular e muitas fibras, que podem ser utilizadas na indústria têxtil. Os aspectos das folhas (Figura 1) são simples, lanceoladas, ápice acuminado e base

atenuada à cuneada possuindo bordas serradas de tamanhos variados, chegando até 15 cm. A distribuição das folhas no caule (filotaxia) varia entre oposta cruzada e alterna helicoidal, dependendo das condições de desenvolvimento da planta<sup>14</sup>.

Tabela 1 – Classificação taxonômica da canabis (adaptado de Elsohly et al., 2017).

<b>Reino</b>	<i>Plantae</i>
<b>Subreino</b>	<i>Tracheobionta</i> (plantas vasculares)
<b>Superdivisão</b>	<i>Spermatophyta</i> (com sementes)
<b>Divisão</b>	<i>Magnoliophyta</i> (com flores)
<b>Classe</b>	<i>Magnoliopsida</i> (dicotiledóneas)
<b>Subclasse</b>	<i>Hamamelidiae</i>
<b>Ordem</b>	<i>Urticales</i>
<b>Família</b>	<i>Cannabaceae</i>
<b>Gênero</b>	<i>Cannabis</i>
<b>Espécie</b>	<i>sativa</i>

O padrão dos frutos são aquênio, ovalados e levemente achatados, com medida, entre três a seis milímetros de comprimento e entre dois e quatro de largura, sua coloração varia entre, bege, cinza, creme, marrom e verde, envoltos por um cálice persistente de aparência rugosa<sup>15</sup>.

Referente as flores femininas, mais resistentes a certas condições climáticas, se apresentam em conjunto a um agrupamento de folhas localizada no ápice do caule, onde são pequenas e agrupadas em inflorescência do tipo espiga, com o ovário envolvido por verticilo protetor composto de um ou mais círculos de segmentos (perigônio) alçados por dois longos estiletos articulados na base, tendo a sua polinização classificada como anemofilia. As flores masculinas, que possuem vida útil mais curta, já que morrem após o pólen ser liberado e iniciado o ciclo reprodutivo, se caracterizam de forma disposta em pequenos brotos pendurados nos galhos altos da planta, que possui cinco sépalas verdes e cinco estames<sup>16</sup>.

A *Cannabis sativa* é uma planta altamente versátil, com dezenas de utilizações diferentes ao longo dos milênios. As fibras tem alto potência de captação de carbono devido ao rápido crescimento, portanto, armazena carbono em materiais de construção ou como biocombustível. As flores femininas produzem fitocanabinoides eficazes, incluindo o CBD, que possui muitas aplicações, demonstradas em ensaios clínicos. Para doenças como autismo, dor crônica, epilepsia e outros. Os caules são usados para fabricação de tecidos, papel, materiais de construção, e as raízes são utilizadas em remédios à base de planta. As sementes do cânhamo podem ser processadas para biocombustível ou prensadas para obter o óleo medicinal<sup>17</sup>.

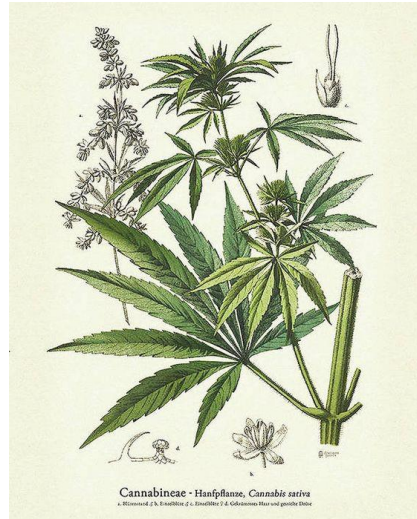


Figura 1- Cannabis art print by Mariia Zakharova. Disponível em: <<https://www.pinterest.pt/pin/586453182732003371/>>

#### O sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide foi descoberto nos anos 90, como um grupo de receptores acoplados à proteína G, que atua no organismo inibindo a enzima adenilato ciclase. Os receptores ligados à proteína são denominados CB1 (receptor canabinóide tipo1) que é comumente encontrado no sistema nervoso central, nas áreas do córtex cerebral, hipocampo, cerebelo, hipotálamo ventromedial e amígdala, atuando nas pré-sinapses de neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos e, o receptor CB2 (receptor canabinóide tipo2), que é encontrado em células microgliais presentes no sistema nervoso central e na região pós-sináptica<sup>10</sup>.

A distribuição dos receptores endocanabinoides no corpo é ampla, o CB1 além do cérebro, é encontrado nos músculos, pulmões, sistema vascular, trato gástrico e nos órgãos reprodutivos, já o CB2 é principalmente encontrado na pele, no baço e nos ossos. Em alguns casos o CB1 e o CB2 podem ser encontrados no mesmo lugar, como no caso da medula óssea, o sistema imune, no pâncreas e no fígado<sup>18</sup>.

Já foram relatados 538 constituintes da *Cannabis spp*<sup>14</sup>. Os fitocanabinoides mais abundantes na planta são, o delta-nove-tetra-hidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC), o canabinol, canabinol, canabigerol e o canabicromeno<sup>15</sup> todos lipofílicos apresentando efeitos orgânicos devido à difusão passiva e a alteração das características membranares neuronais<sup>16</sup>.

Uma nova descoberta causou uma nova classificação e redefinição dos canabinóides, que passou a englobar diferentes ligantes dos receptores canabinóides, esses foram nomeados: endógenos (endocanabinoides), derivados da *Cannabis* (fitocanabinoides) e os sintéticos<sup>14</sup>.

Os canabinóides são moléculas com capacidades promissoras em neuroproteção, tendo um bom potencial clínico, sendo capazes de reduzir excitotoxicidade, influxo de cálcio e lesões do tipo oxidativas. Sendo assim capazes de ajudar a promover a sobrevivência de tecido neuronal lesionado,

recuperando neurônios da hipoxia ou trauma, podendo diminuir a inflamação ao atuarem em processos da glia que regulam sobrevivência neuronal, também restauram o suprimento sanguíneo da área que está lesionada por reduzir a vasoconstrição produzidas por alguns fatores do endotélio<sup>19</sup>.

Os canabinóides são implementados em diversos processos psicológicos, como a estimulação de apetite, balanceamento de energia, modulação de dor e controle de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (*chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)*)<sup>20</sup>.

### Bioativos

A terminologia canabinóides é utilizada para a classificação das substâncias que são derivadas da *Cannabis sativa* ou compostos sintéticos que possuem a capacidade de atuação nos receptores canabinóides. Na *Cannabis*, os compostos que são mais comumente isolados para estudos farmacológicos, como já apontado, são delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) e o canabidiol (CBD). Porém, existem outros canabinóides que podem ser isolados, porém são menos usuais nos estudos, como o Canabigerol (CBG) e o Canabicromeno (CBC). Mesmo esses compostos possuindo estruturas bioquímicas análogas, apresentam diferentes ações farmacológicas, dependendo da interação com os componentes do sistema endocanabinoide, incluindo, receptores canabinóides e enzimas de síntese de degradação de endocanabinoides<sup>21</sup>.

O componente delta-nove-tetraidrocanabinol ( $\Delta$ 9-THC), um dos principais canabinóides, isolado em 1964, é o único alucinógeno que apresente efeito anestésico após o uso oral o que alivia a dor em pacientes pós-quimioterápicos.

O Canabidiol (CBD) é um ativo não psicomimético, que não apresenta propriedade psiativas, ao contrário do que acontece com o  $\Delta$ 9-TH, apresenta pouca afinidade para os receptores CB1 e CB2, possui efeitos antipsicóticos, ansiolíticos, anti-inflamatórios e neuroprotetores, possui fortes efeitos terapêuticos, com ação inibidora contra as principais propriedades do THC (tetrahidrocannabinol). O uso do CBD entre pacientes em qualidade de vida e saúde é definida como “percepção e avaliação pelos próprios pacientes do impacto causado na sua vida pelas doenças e as suas consequências”. Além de trazer o bem-estar físico, psicológico e social de inúmeras doenças<sup>22</sup>. O efeito mais proeminente do CBD é na oncologia, onde é capaz de reduzir a agressividade de evolução das células cancerígenas<sup>17</sup>. Junto com o componente  $\Delta$ 9-THC, o CBD é o bioativo mais estudado da *Cannabis sativa*, e atua em diversas funções como, atividade anticonvulsivante para pacientes epiléticos, em desordem de movimento distônico, sintomas da doença de Huntington, também mostrando bons resultados nos estudos de insônia crônica e como antipsicótico.

Além destes primeiros compostos, outros são estudados, como o Canabicromeno (CBC), que é um canabinóide não psicoativo, com propriedade anti-inflamatórias e antimicrobianas. O Canabigerol (CBG), assim como o CBD, possui uma afinidade para com os receptores CB1, onde mostra efeito antibacterianos relevantes, possuindo efeito tão eficiente na redução de proliferação de colônias bacterianas quanto antibióticos. Também possui capacidade anti-inflamatória, podendo tratar doenças

gastrointestinais como a colite, reduzindo inflamação intestinal<sup>17</sup>. Em um estudo realizado *in vivo*, foi avaliado quanto a eficácia antitumoral contra células de melanoma de pele de murganho, e apresentou uma atividade significativa inibindo a agregação plaquetária<sup>23</sup>.

#### Utilização Terapêutica dos canabinóides

Os canabinóides vem sendo intensamente estudados como medidas terapêuticas eficazes para diversos tipos de patologias, conforme apresentado abaixo:

#### Dor Crônica

Dor e inflamação são uma resposta fisiológica do organismo às lesões dos tecidos, infecções e alterações. Esta resposta é dividida em duas fases, aguda e crônica, sendo a fase aguda caracterizada por vasodilatação local, aumento de permeabilidade capilar, acumulação de líquido e liberação de mediadores inflamatórios<sup>24</sup>. Graça M.C.S et al. (2020), concluiu que embora o uso dos canabinóides para o tratamento de dores crônicas ter fundamentação nos ensaios clínicos realizados, ainda não foi estudado o suficiente, mesmo com inúmeros estudos, pouco se sabe da eficácia, doses, vias de administração, efeitos secundários e efeitos adversos a longo prazo<sup>25</sup>. Entretanto, no *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids* apontou que já existem evidências suficientes que o uso de cannabis para dor é eficaz em adultos<sup>26</sup>.

#### Ansiedade

A ansiedade é normalmente caracterizada como uma desagradável apreensão, com tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, algo desconhecido, ou estranho. A diferenciação da ansiedade normal e a patológica é basicamente a avaliação da reação ansiosa, se ela se apresenta como curta, autolimitada, e se é relacionada ao estímulo do momento ou não. Tais reações exageradas ao estímulo ansiogênico se desenvolvem, mais comumente, em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada<sup>27</sup>. No estudo de Peixoto, LDSF et al (2020), foi concluído que o canabidiol pode servir como uma alternativa terapêutica para o controle da ansiedade devido ao potencial ansiolítico e por apresentar menor índice de efeitos adversos comparando com os benzodiazepínicos geralmente utilizado<sup>28</sup>.

#### Depressão

A depressão é caracterizada como um transtorno de saúde mental, com presença de tristeza profunda, ansiedade e medo. Alguns fatores de risco causam o aparecimento da patologia, como traumas na infância, nível elevado de estresse, fatores genéticos, podendo ser altamente prejudicial em atividades cotidianas do indivíduo. É considerada um problema de saúde pública, sendo a quarta doença a gerar mais custos em leitos hospitalares no Brasil<sup>29</sup>. Em *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, embora vários pacientes relatassem que utilizavam produtos a base de cannabis para a depressão, não há nenhum

estudo e dados suficientes que avaliem esse efeito específico da cannabis medicinal e que contemplem os efeitos dos canabinóides dos distúrbios depressivos<sup>26</sup>.

### Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune, degenerativa e desmielinizante, podendo ser altamente incapacitante para jovens adultos em pleno ápice de vigor físico e mental. Afeta de formas diferentes a qualidade de vida do paciente e das pessoas que convivem com eles, acarretando prejuízos emocionais, psicológicos, profissionais, financeiros e até em atividades mais simples do cotidiano<sup>30</sup>. No estudo condizido por de Braley et al (2020), que avaliou os padrões de utilização e o impacto percebido do uso de canabinóides entre uma coorte nacional de 1027 pessoas com esclerose múltipla, 42% endossaram uso recente de canabinóides, por motivos de sono e dor. Sendo os benefícios de sono e dores neuropáticas fortemente correlacionados. Conclui-se que devido aos diferentes potenciais do THC e do CBD, há necessidade de personalizar o uso para cada paciente<sup>31</sup>. A *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids* concluiu que, com base em evidências substanciais, o uso dos canabinóides é um tratamento eficiente para melhorar os sintomas de espasticidade provocados pela EM<sup>26</sup>.

### Insônia

A insônia é caracterizada por um sono não-reparador, insuficiente para uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia. Pode ser dividida em dois tipos, insônia a curto prazo ou crônica. Em relação à tratamentos fitoterápicos, as plantas mais citadas foram, erva cidreira, passiflora, valeriana, lavanda, lúpulo, camomila, hortelã, lavanda<sup>32</sup>. Para o *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids* existem evidências moderadas, que sugerem que os canabinóides (THC e CBD), são eficazes para melhorar o sono em indivíduos com perturbações de sono associadas à síndrome de apneia obstrutiva do sono, fibromialgia, dor crônica e esclerose múltipla<sup>26</sup>.

### Epilepsia

É uma disfunção cerebral caracterizada por ocorrência periódica e imprevisível de crises convulsivas, que, estabelecem modificações temporárias do comportamento causados pelo disparo desordenado, sincrônico e rítmico de neurônios. Estas modificações ocorrem pelas alterações encefálicas que geram hiperexcitabilidade e hipersincronismo da atividade neural. Porém pode ser manifestar de formas distintas, dependendo dos substratos neuronais envolvidos<sup>33</sup>. Atualmente, os medicamentos anticonvulsivos disponíveis, não possuem capacidade de promover cura da doença, entretanto, são capazes de controlar a repetição das crises convulsivas<sup>34</sup>. Mesmo, com diversos estudos analisados, o *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids* aponta que as evidências são limitadas para sustentar ou refutar a conclusão da utilização dos canabinóides como tratamento eficaz para a epilepsia<sup>26</sup>. Entretanto, Medeiros F. C. et al (2020), afirma que, o canabidiol pode ser uma alternativa para

portadores de epilepsia que não respondem aos tratamentos atuais levando em consideração que os canabinóides impediram a ocorrência de novos danos cerebrais no paciente. Além de, foi observado em sua pesquisa, a ausência de efeitos adversos tóxicos para os pacientes que fazem o uso dos medicamentos a base de canabidiol<sup>35</sup>.

#### Autismo

O uso dos canabinóides no tratamento de sintomas do transtorno do espectro autista é considerado promissor, pois é levado em consideração, a melhoria na qualidade de vida dos pacientes, com a possibilidade de viver sem lidar com os efeitos adversos dos medicamentos convencionais. É concluído que, ainda é necessário estudos mais completos sobre a aplicabilidade dos bioativos, dessa forma, a sua administração ainda é feita com cautela.

#### Cannabis .VS. Medicamentos convencionais

A *cannabis* medicinal pode ser utilizada de diversas formas, fumando, inalando por vaporizadores, comendo (“edibles”), em forma de creme, spray, óleo ou loção para aplicar na pele, ou pingando algumas gotas de forma sublingual. Já se sabe que o método utilizado funciona diferente dependendo do organismo, por exemplo, fumando, os efeitos são mais rápidos, já comendo, os efeitos podem demorar até 2 horas<sup>36</sup>.

Segundo Costa et al. (2022), ensaios clínicos e estudos farmacológicos sustentam parcialmente o uso dos agentes canabinóides como analgésicos para a dor crônica, fazendo com que haja uma perspectiva de que fármacos a base de fitocannabinóides e canabinóides sintéticos possam ser tidos como auxiliares para o tratamento da dor, principalmente as de origem neuropática. Os agentes canabinóides possuem o potencial de oferecer uma opção válida para o tratamento da dor neuropática, devido ao seu perfil farmacológico único, com efeito multimodal e o baixo risco de efeitos adversos graves. Sendo assim, foi considerado que a *Cannabis* é benéfica para o alívio da dor, indicando que pode haver melhora dos sintomas cognitivos e atenuação do processo fisiopatológico subjacente<sup>37</sup>.

Conforme Medeiros, F.C e colaboradores (2020), CBD é uma alternativa favorável para os pacientes que possuem epilepsia refratária, além de considerar que o composto pode impedir a continuação dos danos cerebrais e ausência de efeitos adversos tóxicos dos medicamentos derivados do canabidiol<sup>35</sup>.

Como aponta Diniz, J.P (2020), o uso prolongado de fármacos convencionais para o tratamento da doença de parkinson, gera outras complicações, e com o tempo, esses tratamentos podem perder a eficácia, necessitando aumento de dose, que pode causar outros problemas patológicos no paciente. Nas pesquisas, o CBD vem ganhando notoriedade contra os sintomas motores e por não apresentar tantos efeitos colaterais como os tratamentos convencionais<sup>38</sup>.

Com o estudo focado nos derivados canabinóides para tratamento farmacológico da dor, Lessa, M. A., Cavalcanti, I. L. et al (2016), também afirmaram o possível sinergismo farmacológico entre os opioides e os canabinóides, onde esse acontecimento poderia causar uma potencialização dos efeitos

analgésicos de ambos, sendo possível diminuir a dose prescrita e conseqüentemente reduzindo os efeitos colaterais. Portanto, os canabinóides possuem um alto potencial para ser um tratamento adjuvante para dores crônicas, especialmente, neuropáticas. Apenas o que impede e limita esse tratamento é a falta de estudos clínicos para com os efeitos adversos a longo prazo, já que as pesquisas clínicas são recentes<sup>39</sup>.

Cada vez mais os derivados canabinóides vêm sendo considerados uma opção de tratamento viável para casos de dor refratária, com falhas terapêuticas ou com eficácia insuficiente. Nos casos de dor neuropática ou central associadas a esclerose múltipla, esses derivados podem ser uma possibilidade de tratamento para pacientes que não responderam aos tratamentos convencionais<sup>40</sup>. Desta forma, torna-se evidente a importância da *Cannabis sativa* com a finalidade terapêutica. Tendo em vista seu grande potencial terapêutico devido aos compostos presentes na planta, passou a ser considerada como opção em tratamentos terapêuticos alternativos, sendo empregada em diversas patologias, como a dor crônica, a doença de Parkinson, doença de Alzheimer, náuseas, entre outros<sup>41</sup>.

#### Absorção

Segundo Grotenhermen, os canabinóides quando administrados por via inalatória exibem uma farmacocinética semelhante aos que são administrados por via venosa. Quando ocorre inalação, o pico de concentração máxima plasmática tanto de THC e CBD são alcançados entre três a dez minutos. Porém, na ingestão oral as concentrações máximas são mais elevadas. Após a inalação, a biodisponibilidade do THC varia entre 10% e 35% Grotenhermen, F. (2003). A variação é explicada devido a característica da inalação, tempo de retenção da respiração, volume da inalação, e tipo de dispositivo inalatória utilizado, tamanho de partículas inaladas, e local de disposição no sistema respiratório<sup>42</sup>.

Na administração oral, a absorção ocorre de forma lenta, em conseqüência, concentrações plasmáticas altas ocorrem somente após 60-120 minutos, devido o THC e o CBD serem moléculas altamente lipofílicas, com pouca disponibilidade oral. Formulações orais que contenham THC mostram padrões variáveis de absorção, e podem apresentar elevado efeito de primeira passagem pelo metabolismo hepático, resultando em picos plasmáticos de THC baixos, quando comparada com a via inalatória<sup>25</sup>.

A administração transdérmica não é utilizada clinicamente atualmente entretanto, alguns estudos, mostraram grande potencial para ser utilizado em casos de náuseas, vômitos e anorexia<sup>43</sup>.

#### Efeitos adversos

As preocupações relacionadas ao uso da *cannabis*, continuam na atualidade, o que é de se esperar já que é considerada a droga ilícita mais usada no mundo, principalmente pelo fato que a faixa etária que mais procura para uso está entre os 12 a 18 anos (considerado adolescência), um período muito importante tanto do desenvolvimento neural quanto psicossocial e sendo uma idade em que o cérebro está mais suscetível ao dano por efeito das drogas.

Normalmente os indivíduos sob uso controlado da *cannabis* tem sensação de sonolência e relaxamento, trazendo uma satisfação pessoal, porém quando usado em altas doses, os efeitos podem mudar, sendo os mais comuns a perda de memória recente, problemas para manter o foco e atenção, dificuldade no momento de realizar tarefas que exigem um desempenho mental e em alguns casos, por conter o psicoativo THC, essa substância pode causar alucinação e paranoia, tornando o pensamento do ser humano desassociado e confuso<sup>44</sup>.

Quando fumada, já é fato que um uso crônico mal controlado e em grande quantidade, em pouco tempo, com alta frequência causa problemas tanto físico como mentais, como por exemplo uma dependência psíquica, afeta o coração, acelerando os batimentos cardíacos, porém em contrapartida, pode atuar como um dilatador de brônquios e vasos sanguíneos. Este uso crônico pode causar sérios problemas pulmonares, como asma, bronquite, câncer, problemas neurológicos, reprodutivos, hepáticos, imunológicos e gastrointestinais<sup>42</sup>.

#### Indicações

A dor é uma das indicações para o uso da *Cannabis sativa* em sua forma medicinal. A dor pode ser caracterizada como uma prática subjetiva, associada tanto a lesão real ou potencial nos tecidos, que pode variar de acordo com seu lugar, intensidade, tipo, periodicidade, difusão e caráter. Antigamente era comum o uso da *Cannabis* com seu fim medicinal para o tratamento de dores, o que está sendo adotado novamente nos tratamentos atuais. O uso dos canabinóides apontam efeitos positivos, considerando que o CBD possui a capacidade de ativar receptores de canais iônicos, canais que integram vários estímulos nociceptivos, ou seja, dores causadas pela estimulação de receptores; outros estudos também mostram que o uso da maconha em pacientes com dor crônica, para reduzir a dor, melhorando o humor e qualidade de sono<sup>41</sup>.

#### Regulamentação

Na legislação brasileira, a maconha está classificada como droga ilícita, proibindo a sua produção, posse, aquisição, venda, transporte, consumo etc. Porém, recentemente a ANVISA, retirou o canabidiol (CBD) da lista de substâncias proibidas no Brasil<sup>45</sup>. No ano de 2015 a ANVISA (Agência Nacional De Vigilância Sanitária) incluiu o Canabidiol (CBD) na lista C1 de controle especial, podendo o mesmo ser prescrito em receita especial de duas vias por médicos, psiquiatras, neurologistas e neurocirurgiões. E no dia 18 de março de 2016, foi publicada a RDC número 66, que autorizou a prescrição de medicamentos contendo em sua formulação a planta *Cannabis sp.* e/ou substâncias obtidas dela como o CBD e o THC<sup>10</sup>. No dia nove de dezembro de 2019 o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovaram a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 327, onde firma sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e

a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais<sup>46</sup>.

Em 11 de outubro de 2022 foi publicado no Diário oficial da União (DOU) a Resolução CFM Nº 2.324/2022 que aprova e limita o uso do canabidiol (CBD) exclusivamente para o tratamento de epilepsia da criança e do adolescente refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox—Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberculosa. Impede o medico a prescrição da *Cannabis in natura* para uso medicinal, a prescrição de quaisquer outros derivados da planta que não o CBD, salvo relatados em estudos clínicos autorizados pelo Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), que são órgãos vinculados diretamente com o Ministério da Saúde. Proíbe os profissionais de Medicina a ministrar palestras e cursos sobre uso do canabidiol e produtos derivados fora do ambiente científico. Porém com censura de qualquer divulgação desse tipo de tratamento<sup>47</sup>. A nova Resolução também determina que os pacientes submetidos ao tratamento com CBD, ou os seus responsáveis legais, devem ser alertados e esclarecidos sobre riscos e benefícios. Além de assegurar o paciente com um Termo de Consentimento Livre (TCLE) antes de iniciar a administração do produto<sup>47</sup>.

Sobre o uso de fitoterápicos no SUS, a *Cannabis* é inclusa, devido a Resolução Ciplan No 8/88, que regulamenta a implantação da Fitoterapia nos serviços de saúde, houve uma série de novos documentos destacando a introdução das plantas medicinais e dos fitoterápicos na atenção básica do sistema de saúde. Dentre estes, vale ressaltar o decreto presidencial em 2005 que criou o Grupo de Trabalho para elaboração da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos<sup>10</sup>.

## CONCLUSÃO

A investigação baseada em artigos científicos para conhecer a planta na forma física, química, seus benefícios e as suas aplicabilidades, evidenciou a necessidade de mais estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos, para se discutir de forma mais profunda e abrangente sobre o potencial medicinal da planta. Isso levará à evolução na pesquisa não apenas do CBD, que é o bioativo mais estudado da *Cannabis sativa*, mas de outros potenciais ativos da planta. O acesso a esses compostos à população deve ser priorizado assim que comprovada a melhoria na qualidade de vida das pessoas.

Entretanto, a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) Nº2.324/22, de 14/10/2022, prejudica os inúmeros pacientes que utilizam a *Cannabis* e seus derivados para tratamento. É possível afirmar que o Conselho Federal está causando limitação e dificuldade para o acesso de milhares de pacientes a essa importante ferramenta farmacêutica e impede os médicos de divulgar trabalhos científicos que estão eticamente validados. Tal resolução recebeu um pedido de cassação impetrado pelo Deputado Federal Paulo Teixeira, onde ele caracteriza a resolução como “impugnada por ilegalidade e abusividade”.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Professor Dr. Rômulo Tadeus Dias de Oliveira, a Professora Yoko Oshima Franco e aos professores do curso de biomedicina da Universidade de Sorocaba – Uniso. Por todo apoio. Agradecemos também ao nosso colega Nicolás Latorre Lanas que nos ajudou a desenvolver o projeto e a iniciá-lo. E a Dr. Renata Pellegrino por toda ajuda e incentivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Honório, K. M., Arroio, A., & Silva, A. B. F. D. (2006). Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química nova*, 29, 318-325.
2. Mechoulam, R.; Ben-Shabat, S.; *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 131.
3. Alsherbiny, M. A., & Li, C. G. (2018). Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines* (Basel, Switzerland), 6(1), 3. <https://doi.org/10.3390/medicines6010003>
4. Ogrodnik, M., Kopp, P., Bongaerts, X., & Tecco, J. M. (2015). An economic analysis of different cannabis decriminalization scenarios. *Psychiatria Danubina*, 27 Suppl 1, S309–S314.
5. Martins, I. O. (2021). A desburocratização do uso e plantio da cannabis medicinal no Brasil.
6. Martins, I. O. (2021). A desburocratização do uso e plantio da cannabis medicinal no Brasil.
7. Nahas, G. G.; *Marihuana in science and medicine*, Raven Press: New York, 1984.
8. Borille, B. T. (2016). Caracterização química da planta *Cannabis sativa* L. a partir de sementes apreendidas pela Polícia Federal no Estado do Rio Grande do Sul.
9. Kopustinskiene DM, Masteikova R, Lazauskas R, Bernatoniene J. *Cannabis sativa* L. Bioactive Compounds and Their Protective Role in Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants* (Basel). 2022 Mar 29;11(4):660. doi: 10.3390/antiox11040660. PMID: 35453344; PMCID: PMC9030479.
10. Machado, S. (2022). A aplicabilidade da Cannabis Sativa em tratamentos de longo prazo.
11. Ogrodnik, M., Kopp, P., Bongaerts, X., & Tecco, J. M. (2015). An economic analysis of different cannabis decriminalization scenarios. *Psychiatria Danubina*, 27 Suppl 1, S309–S314.
12. Penha, E. M., Damasceno, D., Cardoso, S., Coelho, L. P., & Bueno, A. M. (2019). A regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, 9(1), 125-145.
13. Vieira, L. S., Marques, A. E. F., & de Sousa, V. A. (2020). O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. *Scientia Naturalis*, 2(2).
14. Machado, S. (2022). A aplicabilidade da Cannabis Sativa em tratamentos de longo prazo.
15. Alsherbiny, M. A., & Li, C. G. (2018). Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines* (Basel, Switzerland), 6(1), 3. <https://doi.org/10.3390/medicines6010003>
16. Ogrodnik, M., Kopp, P., Bongaerts, X., & Tecco, J. M. (2015). An economic analysis of different cannabis decriminalization scenarios. *Psychiatria Danubina*, 27 Suppl 1, S309–S314.
17. Gomes, C. C. (2021). *Efeitos terapêuticos e não terapêuticos de Cannabis sativa L* (Doctoral dissertation).
18. Breijyeh, Z., Jubeh, B., Bufo, S. A., Karaman, R., & Scrano, L. (2021). Cannabis: A toxin-producing plant with potential therapeutic uses. *Toxins*, 13(2), 117.
19. Martins, I. O. (2021). A desburocratização do uso e plantio da cannabis medicinal no Brasil.
20. Alsherbiny, M. A., & Li, C. G. (2018). Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines* (Basel, Switzerland), 6(1), 3. <https://doi.org/10.3390/medicines6010003>

21. GONTIJO, L. A.; PEREIRA, D. G. Uso do canabidiol no tratamento das doenças neurológicas. *Revista de Medicina da Faculdade Atenas*, v. 7, n. 1, 2019.
22. Silva, M. T., Souza, E. L., da Fonseca, M. M. D. P., Miranda, W. S. P., & Rodrigues, R. V. (2021). Eficácia do canabidiol na melhora da qualidade de vida do paciente com Parkinson: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 10(13), e09101320768-e09101320768.
23. Baek, S. H., Kim, Y. O., Kwag, J. S., Choi, K. E., Jung, W. Y., & Han, D. S. (1998). Boron trifluoride etherate on silica-A modified Lewis acid reagent (VII). Antitumor activity of cannabigerol against human oral epitheloid carcinoma cells. *Archives of pharmacal research*, 21(3), 353-356.
24. Stucky, C. L., Gold, M. S., & Zhang, X. (2001). Mechanisms of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(21), 11845-11846.
25. Graça, M. C. S. (2020). *Canabinóides: estrutura química, efeitos farmacológicos e utilização terapêutica* (Doctoral dissertation).
26. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids. (2017). Washington, D.C.: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>.
27. Castillo, A. R. G., Recondo, R., Asbahr, F. R., & Manfro, G. G. (2000). Transtornos de ansiedade. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 22, 20-23.
28. Peixoto, L. D. S. F., de Lima, I. F. M., da Silva, C. P., Pimentel, L. G., Lima, V. B. D. S. R., de Santana, K. R., ... & da Paz, E. S. L. (2020). Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos. *Brazilian Journal of Development*, 6(7), 50502-50509.
29. de Souza Borba, A., Ramos, T. M., de Moura Rodrigues, G. M., & Lemos, L. R. (2019). Sistematização da assistência de enfermagem a pacientes com distúrbios depressivos. *Brazilian Journal of Health Review*, 2(6), 5217-5227.
30. da Silva, C. B., Gonçalves, L. E. C., de Sousa, T. P., de Andrade Aoyama, E., & Souto, G. R. (2019). QUALIDADE DE VIDA DOS PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*.
31. Braley, T. J., Whibley, D., Alschuler, K. N., Ehde, D. M., Chervin, R. D., Clauw, D. J., ... & Kratz, A. L. (2020). Cannabinoid use among Americans with MS: Current trends and gaps in knowledge. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, 6(3), 2055217320959816.
32. Fagotti RLV, Ribeiro JC. Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em insônia: uma revisão bibliográfica. *BJHP [Internet]*. 6º de agosto de 2021 [citado 22º de outubro de 2022];3(2):35-48. Disponível em: <https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/130>
33. MATOS, R. L., Spinola, L. A., Barboza, L. L., Garcia, D. R., França, T. C., & Affonso, R. S. (2017). O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 9(2), 786-814.
34. Alves, D. (2005). Tratamento da epilepsia. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 21(3), 315-22.
35. Medeiros, F. C., Soares, P. B., de Jesus, R. A., Teixeira, D. G., Alexandre, M. M., & Sabec, G. Z. (2020). Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. *Brazilian Journal of Development*, 6(6), 41510-41523.
36. Cassarela, Jennifer. Medical Marijuana FAQ, 2021. Acesso: 21/09/22 - <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/medical-marijuana-faq>
37. Costa, Y. X. A., da Silva-Barbosa, C. E., Souza, G. G., Almeida, D. C. C., Favacho, E. L. B., & Souza, M. H. G. (2022). Uso de maconha medicinal nos tratamentos de doenças neurológicas Use of medicinal marijuana in the treatment of neurological diseases. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(3), 9232-9239.
38. Diniz, J. P. S., & Souza, V. A. (2020). O Uso do Canabidiol no Tratamento de Parkinson. *Revista Saúde em Foco*, 12, 311-323.
39. Lessa, M. A., Cavalcanti, I. L., & Figueiredo, N. V. (2016). Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. *Revista Dor*, 17, 47-51.

40. Ribeiro, G. R., Nery, L. G., Costa, A. C. M. M., Oliveira, G. S., Vaz, R. L., de Sousa Fontoura, H., & Arruda, J. T. (2021). Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides–canabidiol e delta-9-tetrahidrocanabinol. *Research, Society and Development*, 10(4), e25310413844-e25310413844.
41. Celestino, L. K., Marconato, M. L., & Lopes, B. E. R. (2021). MACONHA NA SAÚDE: Uma revisão bibliográfica sobre uso terapêutico da Cannabis sativa. *Revista da Saúde da AJES*, 7(13).
42. Newmeyer, M. N., Swortwood, M. J., Barnes, A. J., Abulseoud, O. A., Scheidweiler, K. 59 Canabinóides: Estrutura química, Efeitos Farmacológicos e Utilização Terapêutica B., & Huestis, M. A. (2016). 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*, 62(12), 1579–1592. . <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.263475>
43. Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), 2477–2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
44. GONÇALVES, G. A. M., & SCHLICHTING, C. L. R. (2014). Efeitos benéficos e maléficos da Cannabis sativa. *Uningá Review*, 20(1).
45. BRASIL. ANVISA. RDC nº 66 de 18 de março de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências.
46. Diário Oficial da União - Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018. Brasília, 2018. [Acesso em 10 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>
47. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM - Brasil). *Diário Oficial da União*. Resolução Nº 2.324/22/ Brasília, 2022. Acesso em 21 de outubro de 2022. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2022/2324>