

## POTENCIAL TERAPÊUTICO DE MEDICAMENTOS À BASE DE CANABINOIDES NA FARMACOTERAPIA DA DOR

Eloise de Souza e Silva<sup>1</sup>, Clarice de Carvalho Veloso Moura<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas, Manaus-AM

<sup>2</sup>Professora Adjunto da Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas, Manaus-AM. E-mail: claricecv@gmail.com

Recebido em: 15/05/2022 – Aprovado em: 15/06/2022 – Publicado em: 30/06/2022

DOI: 10.18677/EnciBio\_2022B26

trabalho licenciado sob licença [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

### RESUMO

A espécie *Cannabis sativa* se caracteriza por seu cultivo milenar, sendo utilizada em diversos lugares e épocas com aplicações na medicina e indústria, além de ser utilizada em rituais religiosos. No século 20, o seu uso foi limitado pois o efeito psicoativo do uso recreacional passou a ser mais procurado que o efeito farmacoterapêutico. Apresenta potencial terapêutico em crises epilêpticas, náuseas e vômitos decorrentes do tratamento do câncer, asma brônquica e na dor. O predomínio da dor no mundo é significativo, sendo a sua farmacoterapia baseada no uso de medicamentos disponíveis na clínica, tais como os analgésicos opioides. No entanto esses medicamentos podem desencadear vários efeitos adversos, dentre eles tolerância, dependência, náuseas e vômitos. Assim, visando o bem-estar de pacientes que sofrem com dores crônicas é notória a necessidade de se encontrar um medicamento com maior eficácia e mínimos efeitos adversos. Os objetivos deste estudo são: I) descrever o sistema endocanabinoide, incluindo a descoberta dos receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> canabinoides e principais canabinoides endógenos; II) relatar os principais canabinoides identificados na *Cannabis sativa* e as suas ações farmacológicas; III) descrever a eficácia dos canabinoides e o potencial terapêutico como analgésicos através do levantamento de estudos pré-clínicos e clínicos. Os estudos farmacológicos demonstram a eficácia do uso dos canabinoides como analgésicos para o tratamento da dor aguda e crônica, criando uma nova perspectiva de que os fármacos à base de fitocannabinoides e canabinoides sintéticos possam vir a ser utilizados na terapia da dor.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Cannabis sativa*; Canabinoides; Dor.Revisão.

### THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABINOID-BASED DRUGS IN PAIN PHARMACOTHERAPY

#### ABSTRACT

The *Cannabis sativa* species is characterized by its millenary cultivation, being used in different places and times with applications in medicine and industry, in addition to being used in religious rituals. In the 20th century, its use was limited as the psychoactive effect of recreational use became more sought after than the pharmacotherapeutic effect. It has therapeutic potential in epileptic seizures, nausea and vomiting resulting from cancer treatment, bronchial asthma and pain. The

prevalence of pain in the world is significant, and its pharmacotherapy is based on the use of drugs available in the clinic, such as opioid analgesics. However, these drugs can trigger several adverse effects, including tolerance, dependence, nausea and vomiting. Thus, aiming at the well-being of patients who suffer from chronic pain, the need to find a drug with greater efficacy and minimal adverse effects is evident. The objectives of this study are: I) to describe the endocannabinoid system, including the discovery of the CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> cannabinoid receptors and the main endogenous cannabinoids; II) report the main cannabinoids identified in *Cannabis sativa* and their pharmacological actions; III) describe the effectiveness of cannabinoids and the therapeutic potential as analgesics through a survey of preclinical and clinical studies. Pharmacological studies demonstrate the effectiveness of the use of cannabinoids as analgesics for the treatment of acute and chronic pain, creating a new perspective that phytocannabinoid-based drugs and synthetic cannabinoids can be used in pain therapy.

**KEYWORDS:** Review; *Cannabis sativa*; Canabinoids; Pain.

## INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* apresenta grande potencial terapêutico, apesar de suas propriedades psicotrópicas. Há séculos, essa espécie vem sendo utilizada pela humanidade para diversos fins, tais como na alimentação, em rituais religiosos e em práticas medicinais (MILLER, 1974). O primeiro relato medicinal da *Cannabis* foi atribuído aos chineses, que descreveram os potenciais terapêuticos desta planta no Pen-Ts'ao Ching, considerada a primeira farmacopeia conhecida do mundo, há 2.000 anos (HONÓRIO *et al.*, 2006; PAMPLONA, 2014).

Os canabinoides mais conhecidos são  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), o canabinol (CBN), o canabidiol (CBD) e o  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC). Vários estudos estão voltados para esses compostos, em busca de uma possível utilização na farmacoterapia da dor (PAMPLONA, 2014; RIBEIRO, 2014).

No Brasil, ocorreu a atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/98, com a Resolução nº 130 de 2016. A norma traz a lista das plantas e substâncias sob controle especial no Brasil, incluindo as de uso proibido. De acordo com essa resolução, excetuam-se dos controles referentes à lista os medicamentos registrados na Anvisa “que possuam em sua formulação derivados da *Cannabis sativa*, em concentração de no máximo 30 mg de tetrahydrocannabinol (THC) por mililitro e 30 mg de canabidiol por mililitro” (BRASIL, 2016).

A obtenção sintética de compostos canabinoides é uma área de grande interesse, algumas indústrias e laboratórios acadêmicos desenvolveram fármacos baseados nas estruturas de compostos canabinoides, mas uma das dificuldades encontradas foi o isolamento dos efeitos psicotrópicos (HUESTIS, 2002). Diversas áreas de saúde, como a psiquiatria e a medicina, manifestam interesse nesse potencial, como a utilização dessas substâncias no tratamento da dor e suas formas de percepção (GONTIÈS, 2010; FINE, 2013).

A dor é uma experiência desagradável que aparece pela junção de diversos fatores tais como aspectos emocionais, ambientais e lesões teciduais. As lesões podem ser reais ou potenciais, a dor sentida é subjetiva e sua interpretação depende das experiências vividas individualmente por cada paciente (CRUZ, 2014).

Desse modo, esta pesquisa tem por objetivos: I) descrever o sistema endocanabinoide, incluindo a descoberta dos receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> canabinoides e principais canabinoides endógenos; II) relatar os principais canabinoides identificados na *Cannabis sativa* e as suas ações farmacológicas; III) descrever a

eficácia dos canabinoides e o potencial terapêutico como analgésicos através do levantamento de estudos pré-clínicos e clínicos.

Trata-se de uma revisão de literatura acerca do tema escolhido. A pesquisa bibliográfica foi conduzida usando as bases de dados disponíveis para acesso institucional “LILACS”, “SciELO”, “Medline”, “Periodicos CAPES” e “PubMed”, utilizando como descritores as seguintes palavras-chave: “Revisão”, “*Cannabis sativa*”, “Canabinoides”, “Dor”, “Review”, “*Cannabis sativa*”, “Cannabinoids”, “Pain”, que foram combinados usando os operadores booleanos “AND” e “OR”. As palavras-chave estão de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DECS). O critério de inclusão foram artigos disponíveis na íntegra ou resumos em português, espanhol e inglês. O período selecionado para a inclusão foi desde 2000 até 2018, com exceção de artigos que relatam sobre o histórico da *Cannabis sativa*, sobre a elucidação das estruturas químicas dos compostos isolados e identificados da espécie e sobre a identificação dos receptores canabinoides e dos endocanabinoides.

O critério de exclusão foi baseado em trabalhos que não se referiram a pelo menos um dos temas de pesquisa. As pesquisas foram realizadas no período de outubro de 2016 até maio de 2018.

Foram identificados 122 artigos com potencial elegibilidade, 36 excluídos pois não tinham relação com o escopo da presente pesquisa. No final da pesquisa os trabalhos analisados que foram incluídos chegaram a um total de 86 estudos, obtidos a partir de cinco fontes de dados e que continham dados sobre as palavras-chave selecionadas.

## SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide engloba os receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> canabinoides, agonistas endógenos (endocanabinoides) e os complexos bioquímicos que são responsáveis pela síntese dessas substâncias e finalização de suas ações nos sítios alvo (SAITO, 2010; MATOS *et al.*, 2017). Howlett *et al.*, (1988) descreveram o primeiro receptor canabinoide, que em 1992 recebeu o nome de receptor CB<sub>1</sub> canabinoide. Devane *et al.*, (1992) isolaram o primeiro ligante canabinoide endógeno, a *N*-araquidonoiletanolamina ou “anandamida”, e logo em seguida, Meachoulam *et al* (1995) foram responsáveis pela descoberta do 2-araquidonoil glicerol (2-AG).

Os receptores CB<sub>1</sub> são encontrados em grandes quantidades nos neurônios terminais dos gânglios basais e cerebelo (atividade e coordenação motora); hipocampo (memória de curto prazo), neocórtex (pensamento); hipotálamo e sistema límbico (apetite e sedação) e na substância cinzenta periaquedutal (associada à modulação da dor). Por estarem distribuídos no sistema nervoso central e periférico são responsáveis pela maior parte dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides, são codificados no cromossoma 6q14-q15 pelo gene CNR<sub>1</sub> (*cannabinoid receptor 1*) (GROTENHERMEN, 2004; COSTA, 2007; ATAKAN, 2012; PEDRAZZI, 2014; SINGH & SINGH, 2017).

Os receptores CB<sub>1</sub> canabinoides são os receptores acoplados à proteína G, sua ativação tem como resultado a inibição da adenilato ciclase, seguida da diminuição da transformação de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Nesse processo, ocorrem reações intracelulares que consistem na abertura dos canais para potássio (K<sup>+</sup>) retificadores de influxo sensíveis à proteína G (GIRK) e no fechamento de canais para cálcio (Ca<sup>+</sup>) voltagem dependente (tipo L, N, P, Q), levando assim a uma hiperpolarização da célula-alvo e,

consequentemente, a uma diminuição da liberação de neurotransmissores (PERTWEE, 2005; COSTA *et al.*, 2011; CRUZ, 2014).

Os receptores CB<sub>2</sub> canabinoides quando ativados podem ter ação anti-inflamatória e imunossupressora. São expressos no sistema imunológico, também sendo descritos em áreas específicas do Sistema Nervoso Central (SNC) como na micróglia e em localização pós-sináptica. Novos estudos sugerem que podem ser expressos também em células neuronais onde estão envolvidas na percepção/modulação da dor sendo codificados no cromossoma 1p36 pelo gene CNR<sub>2</sub> (*cannabinoid receptor 2*) (CRIPPA, 2010; COSTA *et al.*, 2011; BOWLES *et al.*, 2012; BORGELT, 2013; RIBEIRO *et al.*, 2015). São vinculados via Gi/o à adenilil ciclase, canais para GIRK e proteína quinase ativada por mitógenos, similar aos receptores CB<sub>1</sub>, mas não aos canais para cálcio operados por voltagem (que não são expressos em células imunológicas) (MANZANARES *et al.*, 2006; KINSEY, 2011; RANG;DALE, 2015).

Os receptores CB<sub>2</sub> diferem dos receptores CB<sub>1</sub> em relação à sua responsividade aos ligantes canabinoides, distribuição e atividade em lugares diferentes no sistema nervoso mas tem uma estrutura similar (GROTENHERMEN, 2004; MANZANARES *et al.*, 2006; PERTWEE, 2008; FINE, 2013). As diferenças entre os receptores são encontradas no quadro 1.

**QUADRO 1** - Diferenciação dos receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> canabinoides.

Receptor	CB <sub>1</sub> canabinoide	CB <sub>2</sub> canabinoide	Referências
<b>Distribuição</b>	Central e Periférica	Central e Periférica	BURNS, 2006.
<b>Localização</b>	Região: pré-sinápticamente (em sua maioria) e pós-sináptica .  Gânglios basais e cerebelo; hipocampo, neocórtex; hipotálamo e sistema límbico e na substância cinzenta periaquedutal.	Região: pós-sináptica  Tecidos imunológicos, ação anti-inflamatória e imunossupressora; células do sistema nervoso periférico; micróglia e neurônios do corno dorsal da medula.	KO <i>et al.</i> , 2016; KARST <i>et al.</i> , 2010.
<b>Ativação</b>	Vinculados pela via G <sub>i/o</sub> , inibem a adenilato ciclase e os canais para cálcio operados por voltagem e a ativação de GIRK, causando hiperpolarização da membrana neuronal e diminuição da liberação de neurotransmissores.	Vinculados via Gi/o, inibem a adenilato ciclase, ativam GIRK e proteína quinase ativada por mitógenos.	KO <i>et al.</i> , 2016; KARST <i>et al.</i> , 2010; ELIKOTTIL <i>et al.</i> , 2009.

<b>Funções associadas às regiões em que se encontram</b>	Atividade e coordenação motora; aprendizagem e memória; pensamento; apetite e sedação; modulação da dor; resposta emocional; homeostase.	Resposta imune; dor, emoção, percepção; coordenação motora; temperatura corporal, ciclo de sono e hormonal; formação e destruição óssea e apoptose .	ROBSON, 2014; COSTA, <i>et al.</i> , 2011.
--	--	--	--

FONTE: Os autores (2018).

Os canabinoides são divididos em três tipos: os fitocannabinoides, os canabinoides sintéticos e os canabinoides endógenos ou endocannabinoides, os quais são produzidos endogenamente por derivados de fosfolipídios (DEVANE, 1992; ATAKAN, 2012; PERNONCINI, 2014; PAMPLONA, 2014; LESSA, 2016). Os endocannabinoides possuem uma característica que os diferem dos neurotransmissores clássicos. Essa classe funciona como “mensageiros retrógrados” extracelulares, sendo liberados do neurônio pós-sináptico para atuar de forma autócrina e parácrina nos receptores CB<sub>1</sub> pré-sinápticos. São derivados de precursores fosfolipídicos de membrana, são produzidos “sob demanda” e sem armazenamento em vesículas sinápticas nos neurônios pós-sinápticos. A síntese é uma etapa essencial, necessita do aumento da concentração intracelular de cálcio [Ca<sup>2+</sup>], causado pela despolarização neuronal ou mobilização dos depósitos intracelulares. Depois de serem sintetizados são transportados através da membrana celular e atingem seu local de ação (RANG;DALE, 2015; LESSA, 2016; KO, 2016; MUNAWAR *et al.*, 2017).

Como já mencionado anteriormente, a síntese dos endocannabinoides se inicia pela despolarização celular que ocorre pelo influxo de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) e assim com a ativação das fosfolipases, os fosfolipídios se transformam em endocannabinoides e então são liberados na fenda sináptica. Este processo ocorre nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases, a fosfolipase D é ativada para produção de anandamida e a diacilglicerol lipase produz o 2-AG, assim os fosfolipídios são convertidos em endocannabinoides. Atingem a fenda sináptica de forma imediata através de difusão e se ligam aos receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> canabinoides (CRUZ, 2014; PAMPLONA, 2014; SINGH & SINGH, 2017).

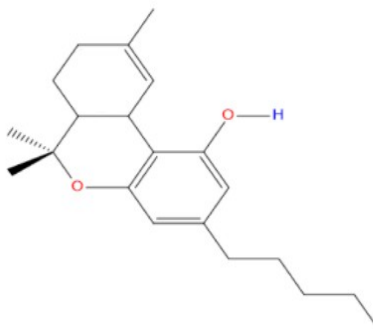
Por meio de diversos processos de sinalização intracelular, a ativação dos receptores CB<sub>1</sub> ocorre e tem como resultado a diminuição do influxo de cálcio nos terminais axônicos e conseqüentemente a diminuição da liberação do transmissor. As ações dos endocannabinoides são limitadas por um processo em duas etapas: internalização, seguida por catabolismo, como ocorre com os neurotransmissores clássicos. Depois da internalização, os endocannabinoides sofrem hidrólise enzimática, a anandamida por ação da ácido graxo amida hidrolase (FAAH) e o 2-AG, por ação da monoacilglicerol lipase (MAGL) (CRUZ, 2014; PAMPLONA, 2014; SINGH & SINGH, 2017).

### ***Cannabis sativa***

A *Cannabis sativa* contém um grande número de substâncias químicas, o que lhe confere um grande potencial terapêutico na medicina. São 421 compostos encontrados nessa espécie e dentre esses, 61 são canabinoides. Os canabinoides são terpenofenóis, um grupo de compostos formado por 21 átomos de carbono, seus respectivos ácidos carboxílicos, organizados de forma análoga, acompanhados

de produtos de transformação (Figura 1). Esses compostos são exclusivos da planta *Cannabis sativa* (MECHOULAM, 1973; JUNGGERMAN, 2005; HONÓRIO *et al.*, 2006; LESSA, 2016).

**FIGURA 1** - Estrutura química geral dos canabinoides. Estrutura feita no software ChemBioDraw Ultra 11.0.



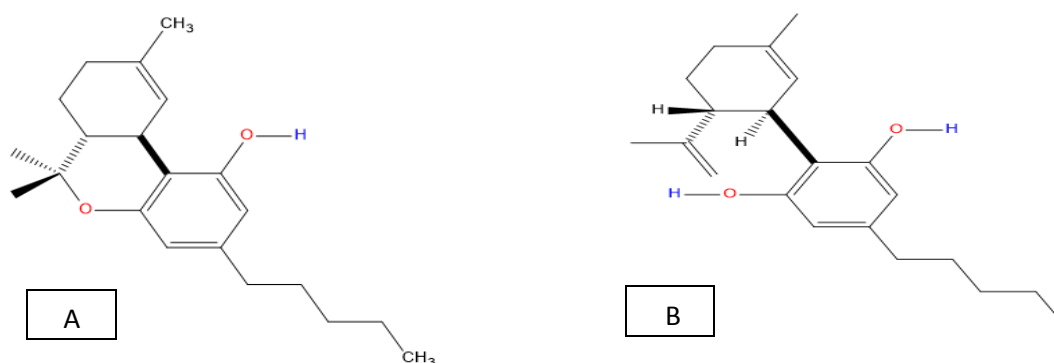
FONTE: Os autores (2018).

Em 1799 houve o aumento do interesse científico pela *Cannabis sativa*, pois relatos indicavam seus efeitos sedativos e de alívio da dor. Segundo Zuardi (2006) o primeiro artigo científico sobre os fins terapêuticos da *Cannabis* foi publicado em 1839 por William O'Shaughnessy, médico inglês, o qual relatou que o uso da *Cannabis* em altas dosagens poderia ser útil no tratamento clínico de desordens espásticas e convulsivas, cólera e na síndrome de abstinência de certas drogas. Em 1844, O'Shaughnessy introduziu a *Cannabis* na medicina ocidental e na farmacopeia do Reino Unido e, posteriormente, dos Estados Unidos, país que a usa como medicação sedativa, hipnótica e anticonvulsivante (BONFÁ, 2008; RIBEIRO, 2014).

Foi a partir de 1960 que estudos científicos começaram a ser publicados sobre a *Cannabis sativa*. Gaoni e Mechoulam (1964) foram responsáveis pelo isolamento e elucidação estrutural do  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), princípio ativo da *Cannabis sativa* (HONÓRIO, 2006; OLIVEIRA, 2009; SEELY *et al.*, 2011).

O canabidiol e o  $\Delta^9$ -THC são as substâncias mais estudadas presentes na *Cannabis sativa*, possuem ação no sistema endocanabinoide e possuem características farmacodinâmicas opostas. Enquanto o  $\Delta^9$ -THC atua gerando um estado de euforia, o CBD atua bloqueando e inibindo o humor (MECHOULAM, 1995; GUILHERME *et al.*, 2014; MATOS *et al.*, 2017). O  $\Delta^9$ -THC é o canabinoide com maior potência psicoativa e neurotóxica, de fácil absorção e ação rápida (RIBEIRO, 2014). O canabidiol (CBD) não possui ação psicoativa, mas estudos já descreveram sua ação neuroprotetora resultante da sua atividade antioxidante contra os radicais livres de oxigênio (ROS) e outras possíveis terapias são as voltadas para sua ação anti-inflamatória, com ação no sistema imune e como anticonvulsivante (BONFÁ, 2008; RIBEIRO, 2014). A diferença entre suas estruturas pode ser vista na figura 2.

**FIGURA 2** - (A) Estrutura química  $\Delta^9$ -THC; (B) Estrutura química CBD. Estrutura feita no software ChemBioDraw Ultra 11.0.



FONTE: Os autores (2018).

## EFICÁCIA DOS CANABINOIDES COMO ANALGÉSICOS

### Fase Pré-Clinica

Diferentes modelos animais são validados para uso no estudo da eficácia dos analgésicos canabinoides. Esses estudos são caracterizados pela indução de um estímulo doloroso em modelos animais, preferencialmente em roedores, e a resposta é apresentada através de reações de comportamento compatíveis com a sensação de dor. Essas respostas comportamentais são estudadas e comparadas na presença de drogas potencialmente analgésicas que interferem no processo fisiológico da dor, e assim permite concluir a partir da experimentação animal a ação analgésica. Há dependência de alguns parâmetros para a realização do experimento como o animal escolhido para estudo, a estrutura do composto administrado e a dose a ser utilizada no experimento (PERAZA, 2007; LESSA, 2016; SOUSA, 2016).

Dentre as estratégias para estudo da avaliação da analgesia dos canabinoides, algumas metodologias realizadas são utilizadas em modelos de roedores, tais como o teste da formalina, teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético, modelo da placa quente, modelo do *tail-flick*, dentre outros (PERAZA, 2007; ELIKOTTIL, 2009; PERTWEE, 2014; LESSA, 2016). Os canabinoides tem demonstrado possuir uma grande influência no organismo de roedores, incluindo sistema nervoso central, sistema imunológico, cardiovascular, reprodutivo, visual, respiratório e gastrointestinal. Evidências animais têm sugerido efeitos dos canabinoides tanto na dor aguda quanto na dor crônica. Tanto os receptores  $CB_1$  como  $CB_2$  parecem estar envolvidos na modulação da dor e podem ser úteis na elucidação das funções específicas de cada receptor que é ativado em cada tipo de dor (BURNS, 2006; MANZANARES *et al.*, 2006).

Outros agentes sintéticos em desenvolvimento estão tendo resultados promissores nos modelos animais. O WIN552122, agonista total de receptores  $CB_1$  e  $CB_2$ , demonstrou atenuar a fase tardia da dor orofacial induzida por injeção de formalina em ratos. Na dor inflamatória, ambos os receptores  $CB_1$  e  $CB_2$  estão envolvidos em sua mediação. Na dor neuropática o WIN552122 suprimiu a alodinia mecânica e a hiperalgesia térmica em um modelo animal com neuralgia do trigêmeo. Alodinia mecânica desenvolveu-se em ratos diabéticos que também responderam a administração de WIN552122, assim como a hiperalgesia térmica e a tátil (PAMPLONA, 2006; ELIKOTTIL, 2009).

O HU-308, um novo agonista CB<sub>2</sub>, também atenuou a dor inflamatória durante o teste de placa quente em camundongos. A dor inflamatória e o inchaço na pata traseira de camundongos foram aliviados pela administração sistêmica de HU-210, não-específico, e JWH-133, específico para o receptor CB<sub>2</sub>, e por injeção local de AM1241, um agonista CB<sub>2</sub>. A administração do JWH-133 por via intratecal, um agonista CB<sub>2</sub>, em modelo de dor neuropática, também foi observada uma melhora significativa na alodinia mecânica após lesão do nervo ciático. Estes estudos demonstram que os canabinoides podem ser potencialmente analgésicos no tratamento da dor neuropática acompanhando diversas patologias (DEA, 2013; WESSLER, 2014).

Na dor do câncer tanto canabinoides endógenos e exógenos estão sendo investigados para um papel neste tratamento, os canabinoides foram considerados eficazes no aumento do limiar da dor percebida em ratos afetados pelo tumor. A hiperalgesia neste modelo foi testada medindo a frequência de retirada da pata em camundongos injetados com células de fibrossarcoma no calcâneo. O agonista canabinoide WIN552122 atenuou a hiperalgesia induzida pelo tumor em camundongos, através de uma ação periférica em receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, em vez de por ação central. Outro estudo sugeriu que a ação antinociceptiva de WIN552122 num modelo de tumor de camundongos é unicamente via receptores CB<sub>1</sub>. A administração sistêmica de CP-55940 também atenuou a hiperalgesia. Estes estudos sugerem que diferentes canabinoides podem oferecer alívio da dor do câncer por via sistêmica e periférica, principalmente via receptores CB<sub>1</sub>, e a via de administração pode ser adaptada à necessidade específica. Os estudos pré-clínicos descritos acima fornecem uma justificativa para a avaliação dos agonistas de receptores canabinoides em diferentes tipos de dor (ELIKOTTIL, 2009; BOWLES *et al.*, 2012; MUNAWAR, 2017).

### Fase Clínica

O aumento da exploração dos canabinoides ativos puros, com estabilidade, composição e doses conhecidas, promoveu avanços nas pesquisas voltadas para química e farmacologia dessas substâncias. As classes pesquisadas envolvem compostos que ativam ou antagonizam os receptores canabinoides, podendo ser inibidores da recaptção e/ou degradação tendo assim o aumento dos níveis dos canabinoides dentro do organismo (DI MARZO, 2004; PAMPLONA, 2014; BONFÁ, 2008; COSTA *et al.*, 2011). Os medicamentos a base de canabinoides, como Sativex®, a nabilona e o dronabinol, já foram aprovados para situações clínicas, incluindo dor, anorexia, espasticidade e náuseas induzidas pela quimioterapia (KLUGER, 2015).

O laboratório britânico, *GW Pharmaceuticals*, foi responsável pela primeira obtenção do medicamento diretamente da planta *Cannabis sativa*, sua produção ocorreu a partir dos princípios ativos  $\Delta^9$ -THC e canabidiol, submetida a testes clínicos e aprovada para prescrição médica. Sua apresentação em *spray* oral chamada Sativex® combina um efeito agonista parcial em receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. O Sativex® vem sendo utilizado no tratamento da dor do câncer resistente ao uso de opioides e para o alívio de sintomas da esclerose múltipla, como, por exemplo dor neuropática de origem central e na espasticidade. Com sua formulação diferenciada apresentou resultados satisfatórios em pacientes resistentes aos tratamentos convencionais para dor e em pacientes com dor crônica intratável e teve resultados positivos na melhora do sono dos pacientes por causa de uma redução significativa dos sintomas dolorosos. Também foi utilizado em pacientes com quadro clínico de



dor neuropática periférica associada a alodinia e teve como resultado a redução dos níveis de dor e da alodinia. No entanto, são encontrados efeitos adversos, sendo os mais comuns, mas considerados leves: gosto amargo, ardor oral, boca seca, tontura, náusea e fadiga (NOVOTNA *et al*, 2011; LESSA, 2016).

No Brasil, a ANVISA aprovou no dia 16 de janeiro de 2017, o registro de Mevatyl®, primeiro medicamento à base de canabinoides,  $\Delta^9$ -THC (50%) e CBD (50%), que se enquadra nos padrões sanitários para sua comercialização no país, este medicamento é registrado em outros países com nome de Sativex®. Um estudo feito por Novotna *et al* (2011), publicado pelo *European Journal of Neurology*, sobre a terapia complementar com Mevatyl®, em estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo com duração de 19 semanas, apresentou duas fases: a fase A preliminar e utilizou a Escala de Classificação Numérica (ECN) sendo a autoavaliação de 0-10 para classificar o nível de espasticidade; e a fase B foi composta por 2 grupos duplos-cegos, sendo um randomizado e outro controlado com placebo onde diariamente eram medidos com a ENC a espasticidade, a frequência de espasmos e o sono interrompido. O resultado obtido na espasticidade foi altamente favorável para o Mevatyl®, com a obtenção de melhora clínica dos pacientes randomizados em relação ao placebo. A taxa de eventos adversos foi semelhante entre Mevatyl® e placebo e os eventos mais relatados foram tontura, fadiga, espasmos musculares e infecção do trato urinário (NOVOTNA *et al*, 2011; KOPPEL, 2014; ANVISA, 2017).

Segundo Duran (2004) no teste com nabilona, foi demonstrado que este medicamento possui efeito terapêutico mais prolongado do que o  $\Delta^9$ -THC, pois apresenta maior meia-vida plasmática e também apresenta potência farmacológica chegando a ser 10 vezes maior que o  $\Delta^9$ -THC. Os testes foram realizados em duas formas, por via oral e sublingual para indicar uma eficácia terapêutica para diversos casos clínicos como a esclerose múltipla, lesão do plexo braquial, dor ciática, neuralgia do trigêmeo, dor orofacial e dor neuropática periférica. As doses utilizadas foram de 0,25 mg a 3 mg diariamente e produziram efeitos em 30% dos pacientes que relataram melhora da qualidade do sono, ansiedade e espasmos musculares; 25% não toleraram o tratamento, indicando os efeitos adversos frequentes como a disforia e sonolência. O restante dos pacientes submetidos previamente a *Cannabis sativa* demonstrou preferência por essa substância. A nabilona, de nome comercial Cesamet® em cápsulas de 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg, com indicação para alívio da dor neuropática crônica, refratária a tratamentos analgésicos convencionais, ainda apresenta efeito antiemético em pacientes oncológicos, podendo ser administrada duas a três vezes ao dia (DURAN, 2004; BONFÁ, 2008).

Atualmente, no mercado americano o  $\Delta^9$ -THC sintético denominado dronabinol, se encontra disponível com o nome comercial de Marinol® em forma farmacêutica de cápsulas gelatinosas de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg. Estudos realizados em pacientes portadores de dor neuropática, benefícios significativos ocorreram no controle da dor, mas os efeitos adversos significativos limitaram o seu uso. Na dor da esclerose múltipla, produziu alívio significativo, mas não houve efeito benéfico na dor pós-operatória. Em estudo de terapia combinada com opioides em pacientes com dor não oncológica, foram obtidos resultados significativos no alívio da dor (FDA, 2004; PAMPLONA, 2014; LESSA, 2016; KO, 2016).

Em um ensaio realizado por Ware (2010) selecionou 21 adultos com dor pós-traumática e dor pós-cirúrgica e foram aleatoriamente designados a receber a *Cannabis sativa* em 4 concentrações de  $\Delta^9$ -THC (0%, 2,5%, 6% e 9,4%  $\Delta^9$ -THC) durante 14 dias em ensaios cruzados, cada paciente recebeu doses diferentes do

fármaco para serem comparadas. Os participantes inalaram uma única dose de 25 mg três vezes ao dia nos primeiros 5 dias do ciclo, seguido de 9 dias de período de repouso e depois a troca das doses entre os pacientes. Diariamente a intensidade da dor era medida usando a Escala de Classificação Numérica (ECN) de 10 pontos, onde o ponto 0 (zero) representa nenhuma dor e 10 (dez) representa a pior dor possível. Os demais números representam quantidades intermediárias de dor. Os resultados obtidos foram que a administração de 25 mg de *Cannabis* com 9,4% de  $\Delta^9$ -THC, reduziu significativamente a intensidade de dor em comparação com a dose placebo de 0%  $\Delta^9$ -THC. Também foram encontradas melhoras na qualidade do sono e a diminuição da ansiedade, diferenças de humor não foram notadas. Efeitos adversos comuns relatados pelos pacientes com o uso do medicamento durante o período de estudo foi dor de cabeça, olhos secos, sensação de queimação na área da dor neuropática, tontura e tosse. A ação analgésica fornecida pela *Cannabis* foi dependente da dose administrada, assim quanto maior o teor de  $\Delta^9$ -THC mais significativo era o alívio da dor (WARE, 2010; KRAYCHETE, 2011; ANDREAE, 2015).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos farmacológicos incluindo os ensaios pré-clínicos e os ensaios clínicos demonstram a eficácia do uso dos canabinoides como analgésicos para o tratamento da dor aguda e crônica, criando uma nova perspectiva de que os fármacos à base de fitocannabinoides e canabinoides sintéticos possam vir a ser utilizados na terapia da dor. Portanto, em virtude dos estudos vistos com a revisão desenvolvida permite inferir que a futura inclusão dos canabinoides na prática clínica terapêutica para o tratamento da dor parece promissora.

### REFERÊNCIAS

ANDREAE, M. H.; CARTER, G.M.; SHAPARIN, N.; SUSLOV, K.; ELLIS, J.E.; *et al.* Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: an individual patient data meta-analysis. **National Library of Medicine**, v.16, ed.12, 2015. p.1221-1232, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666747/pdf/nihms-722941.pdf>> Acesso em: 02 de julho de 2017.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância a Saúde. **Nota Técnica Nº 01/2017/Gmesp/Ggmed/Anvisa**. Gerência Geral De Medicamentos e Produtos Biológicos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351923/NT++01+-+2017+-+Mevatyl.pdf/4e02e67a-34b6-48d6-9c34-d0aa4a5dd1fd>> Acesso em: 6 de julho de 2017.

ATAKAN, Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v.2, n.6, p.241-254, 2012.. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736954/>> Acesso em: 26 abril de 2017.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v.58, n.3, p.267-279, jun/2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942008000300010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000300010&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 26 de janeiro de 2017.

BORGELT, L.; FRANSON, K.L.; NUSSBAUM, A.M.; WANG, G.S.; The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. **Pharmacotherapy**, Aurora - California, Estados Unidos da America, v.3, 2013. p.95-209 Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/phar.1187/asset/phar1187.pdf?v=1&t=iwdsu7rr&s=d9fa80baa003bce18fd11163dc2d558f745cf2da>>. Acesso em: 02 de dezembro de 2016.

BRASIL, Ministério Da Saúde. **Resolução da diretoria colegiada, nº 130 de 2 de dezembro 2016**. Aprova a atualização da Portaria número 344 de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União, Brasília, DF, nº 232, de 5 de dezembro de 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33864/340935/52+-+RDC+Nº+103-2016-DOU.pdf/6e42ee7a-397e-442f-8172-5668daaf3f82>>. Acesso em: 06 de dezembro de 2016.

BURNS, T. L.; ANN, J. R. I. Cannabinoid Analgesia as a Potential New Therapeutic Option in the Treatment of Chronic Pain. **The Annals of Pharmacother**, v.40, n.2, 2006. p.251-260. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Tammy\\_Burns/publication/7323576\\_Cannabinoid\\_Analgesia\\_as\\_a\\_Potential\\_New\\_Therapeutic\\_Option\\_in\\_the\\_Treatment\\_of\\_Chronic\\_Pain/links/564c90be08aeab8ed5e9f8f7.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Tammy_Burns/publication/7323576_Cannabinoid_Analgesia_as_a_Potential_New_Therapeutic_Option_in_the_Treatment_of_Chronic_Pain/links/564c90be08aeab8ed5e9f8f7.pdf)> Acesso em: 02 de maio de 2017.

BOWLES, D. W.; O'BRYANT, C.L.; CAMIDGE, D.R.; JIMENO, A.; The Intersection between cannabis and cancer in the United States. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 83, p. 1-10.2012.

COSTA, B. On the Pharmacological Properties of D9-Tetrahydrocannabinol (THC). **Chemistry & Biodiversity**, Zurique, Alemanha. v.4, n.8, p.1664-1674, 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.200790146/pdf>> Acesso em: 05 de dezembro de 2016.

COSTA, J.L.G.P; MAIA, L.O.; ORLANDI-MATTOS, P.; VILLARES, J.C.; ESTEVES, M.F. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v60n2/06.pdf>> Acesso em: 27 Jan. 2017.

CRIPPA, J. A.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.32, n.1, mai/2010. p.556-566. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462010000500009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 05 de dezembro de 2016.

CRUZ, P. S. A.; GONÇALVES, J. C. **O sistema endocanabinoide e o uso da cannabis sativa no combate as dores crônicas**, Brasília, 2014. Disponível em: <[http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais\\_simposio/arquivos\\_up/documentos/artigos/ba8840798a52ac775993d2de69e6257d.pdf](http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/ba8840798a52ac775993d2de69e6257d.pdf)> Acesso em: 26 de janeiro de 2017.

DEA. Drug Enforcement Administration. HU-210. **Office of Diversion Control Drug & Chemical Evaluation Section**, 2013.

DEVANE, W. A.; HANUS, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R.G.; STEVENSON, L.A.; *et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v.258, ed.5090, 18 dezembro de 1992. p.1946-1949. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/258/5090/1946/tab-pdf>> Acesso em: 28 de abril de 2017.

DI MARZO, V.; BIFULCO, M.; DE PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nature reviews Drug discovery**, Pozzuoli - Nápoles, Itália. v.3, n.9, 2004. p.771-784. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n9/ris/nrd1495.ris>>. Acesso em: 04 de dezembro de 2016.

DURAN, M.; Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide news about therapeutic use of Cannabis and endocannabinoid system. **Medicina Clínica**, Barcelona, v.122, ed.10, p.390-398, 2004.. Disponível em: <[http://ac-els-cdn-com.ez2.periodicos.capes.gov.br/S0025775304742517/1-s2.0-S0025775304742517-main.pdf?\\_tid=6347edb2-5ed6-11e7-b96b-00000aacb35f&acdnat=1498966234\\_e4855b24c9570be74bf6edfcb7991c77](http://ac-els-cdn-com.ez2.periodicos.capes.gov.br/S0025775304742517/1-s2.0-S0025775304742517-main.pdf?_tid=6347edb2-5ed6-11e7-b96b-00000aacb35f&acdnat=1498966234_e4855b24c9570be74bf6edfcb7991c77)> Acesso em: 02 de junho de 2017.

ELIKOTTIL, J.; GUPTA, P.; GUPTA, K.; The Analgesic Potential of Cannabinoids. **Journal Opioid Manag**, v.5, n. 6, p.341-357,2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728280/pdf/nihms491709.pdf>> Acesso em: 01 de maio de 2017.

FDA, Food and Drug Administration. **Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos** - MARINOL®, 2004. Disponível em: <<https://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>> Acesso em: 30 de junho de 2017.

FINE, P.; ROSENFIL, M. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. Rambam Maimonides **Medicine Journal**, Israel, v.4, n.4, out/2013. Disponível em: <[http://www.anandascientific.com/wp-content/uploads/2013/12/Endocannabinoids-Pain-PGF\\_MJR-RMMJ.pdf](http://www.anandascientific.com/wp-content/uploads/2013/12/Endocannabinoids-Pain-PGF_MJR-RMMJ.pdf)>. Acesso em: 06 de dezembro de 2016.

GONTIÈS, B.; DE ARAÚJO, L. F. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. **Mneme-Revista de Humanidades**, Rio Grande no Norte, v.4, n.07, 2010. Disponível em: <<https://periodicos.ufrn.br/mneme/article/download/164/154>>. Acesso em: 07 de dezembro de 2016.

GROTHENHERMEN, F. Pharmacology of Cannabinoids. **Neuroendocrinology Letters** Nos.1/2, v.25, p.14-25, 2004. Disponível em: <http://www.i-gap.org/app/dokumente/Pharmacology%20of%20Cannabinoids.pdf>> Acesso em: 27 de abril de 2017.

GUILHERME, C. G.; SANTOS, A.E.M.; DANTAS, A.E.A.; MEDEIROS, L.L.; OLIVEIRA FILHO, V.F.;PINTO, D.S.;Cannabis Sativa (Maconha): Uma alternativa terapêutica no tratamento de crises convulsivas. **Revista Ciência e Saúde Nova Esperança**, v.12, n.2, dez/2014. Disponível em: <<http://www.facene.com.br/wp->

content/uploads/2010/11/Cannabis-Sativa-PRONTO.pdf> Acesso em: 27 de janeiro de 2017.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Revista Química Nova**, São Paulo, v.29, n.2, p. 318-325, abr/2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422006000200024&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000200024&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 06 de dezembro de 2016.

HOWLETT, A. C. ; BARTH, F; BONNER, T.I.; CABRAL, G.; CASELLAS, P.; *et al.* International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors, **Pharmacological Reviews**, Estados Unidos da América v.54, ed.2, 2002. p. 161-202. Disponível em: <<http://pharmrev.aspetjournals.org/content/pharmrev/54/2/161.full.pdf>> Acesso em: 26 de abril de 2017.

HUESTIS, M.A.; Cannabis (marijuana): effects on human behavior and performance. **Forensic Science Review**, Baltimore – Maryland, Estados Unidos da America, v.14, n.1/2, p.15-59, 2002. Disponível em: <[http://catnews.org/FREE%20Pot%20Books/Cannabis%20\(Marijuana\)%20%C3%B9%20Effects%20on%20Human%20Behaviour%20and%20Performance.pdf](http://catnews.org/FREE%20Pot%20Books/Cannabis%20(Marijuana)%20%C3%B9%20Effects%20on%20Human%20Behaviour%20and%20Performance.pdf)>. Acesso em: 03 de Dezembro de 2016.

JUNGERMAN, F.; LARANJEIRA, R.; BRESSAN, R.; Maconha: qual a amplitude de seus prejuízos? **Revista Brasileira de Psiquiatria.**, São Paulo, v.27, n.1, mar/ 2005. p.5-6. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462005000100003&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462005000100003&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 07 de dezembro de 2016.

KARST, M.; WIPPERMANN, S.; AHRENS, J; Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity. **Drugs**, v. 70(18), p. 2409-38, 2010. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.2165/11585260-000000000-00000>>.

KINSEY, S. G. The CB2 cannabinoid receptor-selective agonist O-3223 reduces pain and inflammation without apparent cannabinoid behavioral effects. **Neuropharmacology**, v.60, p.244–251,2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3021987/pdf/nihms244893.pdf>> Acesso em: 03 de maio de 2017.

KLUGER, B.; TRIOLO, P.; JONES, W.; JANKOVIC, J.; The Therapeutic Potential of Cannabinoids for Movement Disorders. **Movement Disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v.30, n.3, p.313-327, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357541/pdf/nihms649683.pdf>> Acesso em: 29 de abril de 2017.

KO, G.D.; BOBER, S.L.; MINDRA, S.; MOREAU, J.M.; Medical cannabis – the Canadian perspective. **Journal of pain research**, v.6, n.9, p.735-744, 2016. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5053383/pdf/jpr-9-735.pdf>> Acesso em 09 de julho de 2017.

KOPPEL, B.S.; BRUST JC, FIFE T, BRONSTEIN J, YOUSSEF S.; *et al.* Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. **American Academy of Neurology**, v.82, p.1556-1563, 2014. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/82/17/1556.full.pdf#page=1&view=FitH>> Acesso em: 06 de julho de 2017.

KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K. Neuropatias Periféricas Dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v.61, n.5, p.641-658, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n5/v61n5a14.pdf>> Acesso em: 06 de julho 2017.

LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V.. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. **Revista Dor**. São Paulo, v.17, n.1, p.47-51, 2016. Disponível em:<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S180600132016000100047&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180600132016000100047&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 26 de janeiro de 2017.

MANZANARES, J; JULIAN, M. D; CARRASCOSA, A. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. **Current Neuropharmacology**, v.4, n.3, p.239-257.2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2430692/pdf/CN-4-3-239.pdf>> Acesso em: 01 de maio de 2017.

MATOS, R. L. A.; SPINOLA, L. A.; BARBOZA, L. L.; GARCIA, D. R.; FRANÇA, T. C. C.; *et al.* O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química**. Brasília, v.9, n.2., p.786-814, mar/2017. Disponível em: <<http://rvq.s bq.org.br/imagebank/pdf/MatosNoPrelo.pdf>> Acesso em: 29 de abril de 2017.

MECHOULAM, R. **Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects**. New York: Academic Press, 1973.

MECHOULAM, R.; BEN-SHABAT, S.; HANUS, L.; LIGUMSKY, M.; KAMINSKI, N.E.; *et al.* Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochemical Pharmacology**, v.50, n.1, p.83-90, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7605349>> Acesso em: 12 de abril de 2017.

MILLER, L.; **Marijuana: Effects no human behavior**. Londres: Academic Press Inc. 1974.

MUNAWAR, N.; ORIOWO, M.; MASOCHA, W.. Antihyperalgesic Activities of Endocannabinoids in a Mouse Model of Antiretroviral-Induced Neuropathic Pain. **Pharmacol.** v.8, n.136, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357623/pdf/fphar-08-00136.pdf>> Acesso em: 29 de abril de 2017.

NOVOTNA, A.; MARES, J.; RATCLIFFE, S.; NOVAKOVA, I.; VACHOVA, M.; *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, v.18, p.1122-1131, 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary-wiley.ez2.periodicos.capes.gov.br/doi/epdf/10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x>> Acesso em: 03 de julho de 2017.

PAMPLONA, F. **O sistema canabinoide como modulador da aquisição e extinção de memórias aversivas**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/88896/225669.pdf?sequence=1>> Acesso em: 03 de maio de 2017.

PAMPLONA, F. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*?. **Revista da Biologia**, São Paulo, v.13, p. 28–35, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28548225>> Acesso em: 03 de maio de 2017.

PEDRAZZI, J.F.C.; PEREIRA, A.C.; DE, C.I.; GOMES, F.V.; DEL BEL, E.; Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.47, n.2, p. 112-119, 2014. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/download/84556/87304>> Acesso em: 27 de janeiro de 2017.

PERAZA, G. G. O uso de modelos animais para avaliar potencial antinociceptivo dos produtos de origem natural. **VITTALLE**, Rio Grande, v.19, n.1, 2007. Disponível em: <<https://www.seer.furg.br/vittalle/article/viewFile/698/192>> Acesso em: 02 de maio de 2017.

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. W.; Usos Terapêuticos Potenciais Do Canabidiol Obtido da *Cannabis sativa*. **Revista Uningá Review**, Maringá, v.20, n.3, 2014. p.101-106. Disponível em: <[http://www.mastereditora.com.br/periodico/20141208\\_074707.pdf](http://www.mastereditora.com.br/periodico/20141208_074707.pdf)> Acesso em: 09 de abril de 2017.

PERTWEE, R. Pharmacological actions of cannabinoids. **Ed. Cannabinoids, Handbook of Experimental Pharmacology**. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 168, p.1-51, 2005. Disponível em: <<http://www.springer.com/?SGWID=4-102-45-145819-p36570192>> Acesso em: 26 de Abril 2017.

PERTWEE, R. The diverse CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**, v.153, n.2, p.199-215, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1038/sj.bjp.0707442/asset/sj.bjp.0707442.pdf?v=1&t=j3f2jx3t&s=462b301748e4935086da356be93092ea74cd8fbc>> Acesso em: 26 de abril de 2017.

PERTWEE, R. **Handbook of cannabis**. Edição 1. Estados Unidos: Oxford University Press, 2014.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

RIBEIRO, S; TÓFOLI, L. F.; DE MENEZES, J. R. L. Uso medicinal da maconha e outras drogas atualmente ilícitas. **Drogas no Brasil**, p.211. São Paulo: Editora Fundação Perseu Abramo, 2015. Disponível em: [http://novo.fpabramo.org.br/sites/default/files/drogas\\_texto\\_simples.pdf#page=211](http://novo.fpabramo.org.br/sites/default/files/drogas_texto_simples.pdf#page=211). Acesso em: 06 de dezembro de 2016.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 65 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, Portugal, 2014. Disponível em: <[http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG\\_20204.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf)> Acesso em: 09 de abril de 2017.

ROBSON, P. J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. **Drug Test Analysis** 2014, v. 6, p.24 – 30, 2014.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Belo Horizonte, v.32, n.1, p.S7-S14, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s1/a04v32s1.pdf>> Acesso em: 27 de janeiro de 2017.

SEELY, K.; PRATHER, P.; JAMES, L.; MORAN, J.; Marijuana based Drugs: Innovative Therapeutics or Designer Drugs of Abuse? **Molecular Interventions**. Arkansas, Estados Unidos da America, v.11, n.1, p.36-56, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139381/>> Acesso em: 09 de abril de 2017.

SINGH, J.; SINGH, J.; Therapeutic potential of cannabis. **European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, Índia, v.4, n.03, p.139-146, 2017. Disponível em: < [https://www.cannabisskunksense.co.uk/uploads/site-files/THERAPEUTIC\\_POTENTIAL\\_OF\\_CANNABIS.pdf](https://www.cannabisskunksense.co.uk/uploads/site-files/THERAPEUTIC_POTENTIAL_OF_CANNABIS.pdf)> Acesso em: 01 de maio de 2017.

SOUSA, A. M.; LAGES, G. V.; PEREIRA, C. L. Modelos experimentais para o estudo da dor neuropática. **Revista Dor**, São Paulo, v.17, n.1, 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/rdor/v17s1/pt\\_1806-0013-rdor-17-s1-0027.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rdor/v17s1/pt_1806-0013-rdor-17-s1-0027.pdf)> Acesso em: 20 de maio de 2017

OLIVEIRA, L. **Sistema Endocanabinoide E Neuroprotecção No Sistema Nervoso Central**. 2009. 99f. Dissertação (Mestrado Intergado em Medicina) – Faculdade de medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/16222/1/Sistema%20Endocanabinóide%20e%20neuroprotecção%20no%20SNC.pdf>> Acesso em: 26 de abril de 2017.

WARE, M.A.; WANG, T.; SHAPIRO, S.; ROBINSON, A.; DUCRUET, T.; Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial. **Canadian Medical Association Journal**, v.182, n.14, p.694-701, 2010.. Disponível em:



<<http://www.cmaj.ca/content/cmaj/182/14/E694.full.pdf>> Acesso em: 6 de julho de 2017.

WESSLER, B. **Efeitos neuroquímicos e comportamentais causados pelo uso da *Cannabis sativa***. Especialização em Farmacologia – Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina, UNESC, 2014. Disponível em: <<http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/2388/1/Bruna%20Giassi%20Wessler.pdf>> Acesso em: 29 de abril de 2017.