

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA CURSO
DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

GILMARA PESSOA CORREIA LOPES DE MACÊDO
ROBERTA DIAS LINS
THAMIRES LEITE DA SILVA

**O USO DA *Cannabis sativa* NO TRATAMENTO DA
DOR**

RECIFE/2021

GILMARA PESSOA CORREIA LOPES DE MACÊDO

ROBERTA DIAS LINS

THAMIRES LEITE DA SILVA

**O USO DA *Cannabis sativa* NO TRATAMENTO DA
DOR**

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA,
como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Professor Orientador: Msc. Jocimar da Silva Santos

RECIFE/2021

S586u

Silva,Thamires Leite Da

O uso da cannabis sativa no tratamento da dor./
Thamires Leite Da Silva; Roberta Dias Lins; Gilmara Pessoa
Correia Lopes de Macêdo - Recife: O Autor, 2021. 28 p.

Orientador: Msc. Jocimar da Silva Santos

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia,
2021.

1.Cannabis Sativa. 2. Canabidiol. 3. Dor crônica.
4.Endocanabidiol. THC. I. Centro Universitário Brasileiro.
UNIBRA. II. Título.

CDU: 615

Dedicamos esse trabalho a nosso Deus, nossos pais e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pela força e a vida, aos nossos pais, familiares e amigos por sempre estarem ao nosso lado nos momentos mais difíceis. Ao nosso orientador por todo carinho e dedicação no suporte da elaboração deste trabalho. E a todos os professores que fizeram parte da nossa jornada. Sem eles, jamais seríamos capazes de nos desenvolver academicamente e como futuros profissionais de farmácia.

*“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo.
Todos nós sabemos alguma coisa. Todos
nós ignoramos alguma coisa. Por isso
aprendemos sempre.”
(Paulo Freire)*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo geral.....	10
2.2 Objetivos Específicos.....	10
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
3.1 Aspectos Gerais da <i>Cannabis sativa</i>.....	10
3.2 Sistema endocanabinoide.....	12
3.3 Fisiologia da dor.....	13
3.3 Derivados da <i>Cannabis sativa</i> e legislação brasileira.....	16
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	19
5 RESULTADOS/ DISCUSSÃO.....	19
5.1 Mecanismos de ação dos canabinoides na dor	20
5.2 Medicamentos desenvolvidos através dos compostos da <i>C. sativa</i> contra a dor	22
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS.....	26

O USO DA Cannabis sativa NO TRATAMENTO DA DOR

Gilmara Pessoa Correia Lopes de Macêdo

Roberta Dias Lins

Thamires Leite da Silva

Jocimar da Silva Santos¹

Resumo: A planta *Cannabis sativa* L. é popularmente conhecida como maconha e o seu consumo é milenar feito por diversas culturas na alimentação, rituais religiosos, uso recreativo e fins medicinais (constipação, cólicas menstruais, malária, dor e entre outros) devido ao seu efeito psicotrópico e medicinal. Cientistas descobriram a presença do Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) na *Cannabis sativa*. Eles são metabólitos que apresentam grande importância no tratamento medicinal. O presente estudo teve como objetivo identificar os benefícios da terapia com compostos da *C. sativa* no tratamento da dor. Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos científicos em bancos de dados online como: Elsevier, Scopus, Scielo, Lilacs, Pubmed e Medline nos idiomas português, inglês e espanhol. Os efeitos medicinais do THC e CBD no tratamento da dor crônica foram relacionados devido a sua ação inibitória dos neurotransmissores (substância P e glutamato) liberados pelos neurônios aferentes primários que estão associados as vias de transdução da dor. Esse efeito ocorre devido a presença de dois receptores canabinoides que estão distribuídos por todo o corpo humano que se chamam sistema endocanabinoide. Dos quais podem interagir com os canabinoides endógenos anandamida e 2-araquidonilglicerol ou o THC e CBD. Atualmente existe diversos medicamentos com THC e/ou CBD comercializado para diversas doenças (epilepsia refratária, esclerose múltipla, glaucoma e anorexia em pacientes com HIV) pelo mundo. Porém, ainda é necessário avanços nos estudos da segurança e eficácia desses metabólitos no tratamento da dor crônica. As regulamentações do manejo e cultivo da *C. sativa* é um dos principais desafios dos pesquisadores brasileiros.

Palavras-chave: *C. sativa*. Canabidiol. Dor crônica. Endocanabinoides. THC.

ABSTRACT

The *Cannabis sativa* L. Plant is popularly known as marijuana and its consumption is ancient in different cultures in food, religious rituals, recreational use and medicinal purposes (constipation, menstrual cramps, malaria, pain and others) due to its psychotropic effect and medicinal. Scientist have discovered the presence of Δ 9tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in *Cannabis sativa*. They are metabolites that are of great importance in medicinal treatment. The present study

¹ Professor(a) da UNIBRA. Mestre em ciências farmacêuticas e doutorando em inovação terapêutica. E-mail para contato: jocimar.santos@grupounibra.com

aimed to identify the benefits of therapy with *C. Sativa* compounds in the treatment of pain. A bibliographic review of scientific articles in online databases such as: Elsevier, Scopus, Scielo, Lilacs, Pubmed and Medline in Portuguese, English and Spanish was carried out.

The medicinal effects of THC and CBD in the treatment of chronic pain were related due to their inhibitory action on neurotransmitters (substance P and glutamate) released by primary afferent neurons that are associated with pain transduction pathways. This effect occurs due to the presence of two cannabidiol receptors that are distributed throughout the human body called the endocannabinoid system. Of which they can interact with the endogenous cannabinoids anandamide and 2-arachidonylglycerol or THC and CBD. There are currently several drugs with THC and/or CBD marketed for various diseases (refractory, epilepsy, multiple sclerosis, glaucoma and anorexia in patients with HIV) around world. However, there is still a need for advances in studies of the safety and efficacy of these metabolites in the treatment of chronic pain. The regulations on the management and cultivation of *C. Sativa* are one of the main challenges facing Brazilian researchers.

Keywords: *C. sativa*. Cannabidiol. Chronic pain. Endocannabinoids. THC.

1 INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis sativa* (*C. sativa*), é conhecida como “cânhamo da Índia” e maconha. Originária da Ásia Central, o seu crescimento é predominante em regiões tropicais e temperadas (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006). De acordo com Mechoulam (1973), o consumo milenar da *C. sativa* é feito por diversas culturas na alimentação, rituais religiosos, uso recreativo e fins medicinais devido ao seu efeito psicotrópico e medicinal. Ao longo de muito tempo, os estudos e pesquisas que envolvem essa planta, foram suprimidos devido a interesses políticos, religiosos, associação ao tráfico de drogas e ao aumento da criminalidade. Fato que impediu e retardou os estudos e o conhecimento sobre as propriedades biológicas dos seus metabólitos no tratamento de diversas doenças e sintomas (CARLINE, 2006). A *C. sativa* possui mais de 100 metabólitos produzidos com efeitos biológicos.

Dentre eles, são de interesse de estudos e pesquisas, o Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) que é conhecido por suas propriedades psicotrópicas e o canabidiol (CBD), que ao contrário do THC, não possui efeito psicoativo (BORILLE, 2016). O efeito biológico dessas substâncias, se dá, devido ao sistema endocanabinoide presente no

organismo humano que é composto por vários receptores (CB1 e CB2), proteína G, ligantes e enzimas (RIBEIRO, 2014).

O CBD e o THC estão sendo utilizados pelo mundo todo no tratamento de diversas doenças, tais como: esclerose múltipla, AIDS, câncer, epilepsia refratária, doença de Parkson e no tratamento de dores neuropáticas (BONFÁ et al.,2010). Devido aos seus diversos efeitos, como por exemplo: ansiolítico, analgésico, aumento a tolerância da dor, ação anticonvulsivante, ação antiemético e relaxamento muscular para alívio da espasticidade (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). Um dos possíveis benefícios da utilização do CBD em relações a outros medicamentos comercializados, são a diminuição dos efeitos adversos que podem contribuir com uma melhor adesão do paciente ao tratamento e melhoria na qualidade de vida no tratamento dessas doenças crônicas (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

Nos Estados Unidos da América (EUA), o *Food and Drugs Administration* (FDA) órgão que regula o registro e venda de medicamentos e alimentos, aprovou a utilização de um medicamento à base do CBD purificado no tratamento da epilepsia refratária para pacientes a partir de 2 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2021). Essa aprovação é um marco importante para ciência, a saúde, e o tratamento dessas pessoas. Pois, cerca de um terço dos pacientes que convivem com a epilepsia refratária, apresentam resistência aos medicamentos antiepiléticos (ZANINI et al., 2007).

Mesmo com os avanços na regulamentação da utilização de compostos da *C. sativa* no tratamento medicinal da dor e outros sintomas. Ainda existem várias barreiras que dificultam a área de pesquisa em solo brasileiro, pois ainda não é permitido o cultivo da planta, impossibilitando que a mesma pudesse ser produzida em ambiente controlado e impactando diretamente nos resultados dos estudos. Como também, existe um alto valor agregado para a importação desses produtos que acaba limitando o acesso a essas novas terapias, repercutindo diretamente na qualidade de vida das pessoas portadoras dessas doenças crônicas (CAETANO, 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Compreender os benefícios da terapia com compostos da *C. sativa* no tratamento da dor

2.2 Objetivos específicos

- Identificar estudos que comprovem a eficácia do THC e/ou CBD no tratamento da dor;
- Correlacionar os efeitos farmacológicos do THC e/ou CBD com os medicamentos já existentes;
- Apontar os benefícios ou malefícios do THC e/ou CBD no tratamento da dor.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Aspectos Gerais da *Cannabis sativa* L.

A planta *C. sativa* L. é originária da Ásia Central e sua taxonomia é: reino: *Plantae*, sub-reino: *Tracheobionta*, subdivisão: *Spermatophyta*, divisão: *Magnoliophyta*, classe: *Magnoliopsida*, subclasse: *Hamamelididae*, ordem: *Urticales*, família: *Cannabaceae*, gênero: *Cannabis* L., espécie: *Cannabis sativa* L., subespécies: *sativa*, *indica*, *ruderalis*, *spontanea*. O seu nome é popularmente conhecido como “cânhamo da Índia” e maconha. Segundo *Mechoulam* (1973), o consumo milenar da *C. sativa* L. é feito por diversas culturas com as seguintes finalidades: alimentação, rituais religiosos, uso recreativo e fins medicinais. A maconha pode ser encontrada na sua forma pura ou através de vários derivados como a *marijuana*, *hashish*, *ganja*, *skank* e entre outros (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Conforme ilustrado na **figura 1**, nas flores do topo da subespécie *C. sativa* e em suas folhas são secretadas resinas que possuem como constituintes os canabinoides. A maior concentração desses metabólitos é encontrada nas flores do topo e logo após, nas folhas. Já nas hastes e raízes, são encontradas apenas uma pequena concentração dos canabinoides (LIMA, 2009).

Figura 1 – Estruturas da subespécie *C.Sativa*



Fonte: UNODC, 2009.

Em sua composição química, são encontrados mais de 400 compostos químicos. Como os açúcares, aminoácidos, hidrocarbonetos, flavonoides e entre outros. Dentre esses compostos químicos, destacam-se as moléculas do THC e CBD na realização de diversos estudos sobre seus efeitos em doenças. São encontrados na estrutura molecular dessas moléculas: 21 átomos de carbonos que são formados por três anéis, um cicloexano, anel A, B e C, um benzeno e um tetrahidropirano (PESSOA, 2014).

A *C. sativa* foi trazida ao Brasil pelos africanos escravizados no período Brasil colônia e o seu nome foi popularizado por todo o país como maconha (CARLINE, 2006). O contrabando dessa planta foi criminalizado por volta da década de 1930, ela foi considerada como uma droga extremamente prejudicial à saúde e classificada como entorpecente de acordo com o Decreto-lei (Nº891/ 1938) no seu artigo 1º e parágrafo XVI. Além de ser associada ao crime o seu consumo foi reprimido pela polícia. Atualmente a lei que estabelece normas para a repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas é a LEI Nº 11.343, de 23 de agosto de 2006 no qual a *C. sativa* é enquadrada (CARLINE, 2006).

Segundo Zuardi, Crippa e Hallak (2010). Foi na década de 1960 e 1970 em Israel, que o professor bioquímico da Universidade Hebraica de Jerusalém, Raphael

Mechoulam e a sua equipe, isolaram, elucidaram e sintetizaram completamente pela primeira vez em laboratório, dentre as centenas de compostos presentes na *C. sativa* as moléculas do THC e CBD. Essas moléculas são objeto de vários estudos devido aos seus efeitos neuro protetores, analgésicos e antieméticos.

O THC possui efeito psicotrópico e ao contrário dele, o CBD não tem o efeito psicoativo, porém possui efeito terapêutico. Ao decorrer das décadas seguintes, vários pesquisadores vêm estudando os efeitos positivos e negativos desses princípios ativos em relação ao tratamento da dor e comparando os seus benefícios em relação a outros medicamentos (ZUARDI; CRIPPA; HALLAK, 2010).

Os métodos de extração dos canabinoides compreendem primeiramente a secagem da amostra que pode ser realizada através de estufas de circulação forçada ou à vácuo, liofilização sem aquecimento e moagem. Em laboratório é utilizado a hidro destilação que utiliza o sistema de Clevenger, no qual a planta é mergulhada no solvente com temperatura menor que 100°C. Outros métodos são: destilação a vapor, extração por solvente orgânico, enfleurage, maceração, extração por micro-ondas, ultrassom (SILVEIRA, et al, 2012).

3.2 Sistema endocanabinoide

Os efeitos dos canabinoides frente a dor foram descobertos devido a presença de um sistema chamado endocanabinoide descoberto por Raphael Mechoulam. Esse sistema é presente no organismo humano e é composto por vários receptores (CB1 e CB2), proteína G, ligantes e enzimas (RIBEIRO,2014).

Os dois tipos de receptores são acoplados a proteína G e estão presentes em diferentes locais do corpo humano. Como por exemplo: O sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP) e sistema imunológico. “Os receptores CB1 estão localizados no SNC, em áreas que podem mediar a maioria dos efeitos que afetam as funções cognitivas, dor e memória de curto prazo” (BONFÁ et al.,2010, p.269). Já a localização dos receptores CB2 estão compreendidos no SNP e relacionados com o sistema imunológico (BONFÁ et al., 2010).

Esses receptores funcionam de acordo com o sistema em fenda sináptica. E são ativados pelos canabinoides endógenos anandamida e o glicerol araquidonil (2AG). Que são produzidos sob demanda pelos fosfolipídios das membranas plasmáticas, membranas pós-sinápticas e enzimas fosfolipases D e C. Essas

moléculas agem inibindo a liberação de neurotransmissores como o glutamato e o ácido 4-aminobutanóico (GABA) (CURY; SILVA. NASCIMENTO, 2020).

3.3 Fisiologia da dor

A dor é um mecanismo de defesa presente em todo o mundo animal que serve como um alerta do sistema nervoso a agressões que vêm do meio externo e interno. Ela coloca em risco a integridade dos organismos, a sobrevivência, reprodução e preservação das espécies. É a “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (RAJA, et al. 2020). E descrita como “uma experiência multidimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial, mas também um componente emocional, e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão” (OTIS et al., 2013).

Sua principal função é sinalizar que algo está errado e ativar respostas protetoras para que se possa minimizar os possíveis danos ao organismo. Sendo reconhecida como o 5º sinal vital e que a sua intensidade deve ser diagnosticada, avaliada e registrada (JANEIRO, 2017). Ela pode ser classificada de várias maneiras, seja pelo seu mecanismo, como também, pelo fator temporal (aguda ou crônica), classificação topográfica, dor nociceptiva (somática ou visceral) ou não nociceptiva (neuropática e simpática) (SALLUM; GARCIA; SANCHES, 2012).

O mecanismo da dor ocorre através do sistema sensorial que é composto por células receptoras sensoriais que ao receber os estímulos nociceptivos conduz essas informações ao encéfalo ou medula espinhal. Esse fenômeno é um processo neurológico complexo que envolve os neurônios responsáveis pela condução dos estímulos e estão envolvidos com a liberação de mediadores químicos excitatórios (glutamato, aspartato, angiotensina e substância P). A dor pode estar envolvida por dois mecanismos, o primeiro devido a uma lesão tecidual e o segundo por lesão do sistema nervoso. A dor chega ao córtex cerebral através de cinco fases: transdução, condução, transmissão, percepção e modulação (JANEIRO, 2017).

A dor pode ser caracterizada em uma resposta rápida ou lenta. A dor rápida é caracterizada por uma sensação aguda de pontada localizada e é transmitida pelas fibras A δ , e axônios finos com pouca mielinização com uma velocidade de condução que varia entre 12 e 30 m/s. Já a dor lenta é sentida por uma sensação dolorosa mal

localizada e é transmitida pelas fibras C e axônios finos não mielinizados na velocidade de condução 0,2 a 1,3 m/s (STANFIELD, 2014).

A dor aguda é manifestada de forma transitória por um período relativamente curto e pode estar associada a lesões em tecidos ou órgãos, ocasionadas por inflamação, infecção, traumatismo ou outras causas. Ela está associada a função de alerta e desaparece após a resolução do processo patológico. (SALLUM; GARCIA; SANCHES, 2012).

A dor crônica tem a duração prolongada que pode levar de meses a anos e pode estar associada a lesões já tratadas. Esse sinal corresponde no mínimo as três fases da inflamação (irritativa, vascular e exsudativa) (SALLUM; GARCIA; SANCHES, 2012). Ela é ocasionada pela hiper sensibilização das vias da dor que resultam em ativações em excesso. Ocasionalmente em um processo de sensibilização periférica e central.

A dor crônica pode ser neuropática que está associada a uma disfunção ou lesão que afetou o sistema nervoso como por exemplo: diabetes, esclerose múltipla e câncer. A de predomínio nociceptivo que pode ser originada de uma lesão muscular, óssea, tecidual ou ligamentar. A Visceral que é causada por uma lesão das vísceras e que pode ser classificada em direta ou referida. Somática que é bem localizada e resultante da parte periférica do corpo e dor mista (RANGEL; TELLES, 2012). ' A inflamação é um mecanismo de defesa que surge após as lesões, que podem ser de origem traumática, imunológica ou infecciosa que sinalizam sobre um estímulo nocivo através dos nociceptores e fibras A δ e C. Esse mecanismo é complexo e está associado a mediadores químicos (**quadro 1**) e elementos celulares. As células lesadas liberam mediadores químicos como a substância P, neurocinina A e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, que têm efeitos diretos sobre a excitabilidade de fibras sensoriais e simpáticas (KLAUMANN, et al., 2008).

A substância P, neurocinina, glutamato e o gene da calcitonina participam da comunicação entre os neurônios aferentes primários e os de segunda ordem no corno dorsal da medula espinal. A substância P e o glutamato são liberados pelos neurônios aferentes primários e ligam-se aos receptores dos de segunda ordem. A transdução chega ao tálamo pelo trato espinotalâmico através da via envolvida na percepção da dor (STANFIELD, 2014).

Quadro 1: Substâncias participantes da fisiologia da dor e sua origem.

Substâncias	Origem
Prostaglandinas	Fibroblastos; Células de Schwann; S.N. Simpático
ATP	Células necróticas; Endotélio; S.N. Simpático
Protões	Macrófagos; Células necróticas
Óxido nítrico	Macrófagos; Endotélio
Fator de crescimento neuronal	Fibroblastos; Células de Schwann
Serotonina	Mastócitos; Plaquetas
Histamina	Mastócitos
Citoquinas	Macrófagos; Fibroblastos
Bradicinina	Sangue
Noradrenalina	S.N. Simpático
Substância P	Nociceptores
Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina	Nociceptores
Glutamato	Nociceptores

Fonte: Lopes, 2003.

Os nociceptores são conhecidos como os receptores da dor que respondem a estímulos nocivos. Estão localizados no sistema nervoso periférico e realizam a detecção e transmissão dos estímulos mecânicos, químicos e térmicos dolorosos através da liberação de neurotransmissores para comunicação pós-sináptica (WIDMAIER et al., 2013). Os sinais dolorosos podem ser transmitidos através de duas vias (aguda e crônica) para o SNC através das fibras sensoriais.

Existem quatro tipos de fibras sensoriais ($A\alpha$, $A\beta$, $A\delta$ e C) e elas são classificadas de acordo com o seu diâmetro, velocidade de condução e aos receptores que se associam. As principais são as fibras $A\delta$ e as fibras C que possuem a sua terminação na medula e são divididas em feixes que estão direcionados ao córtex cerebral, sistema límbico e hipotálamo (JANEIRO, 2017). As fibras $A\delta$ (A Delta) estão associadas a dor aguda e a dor crônica associadas as fibras do tipo C.

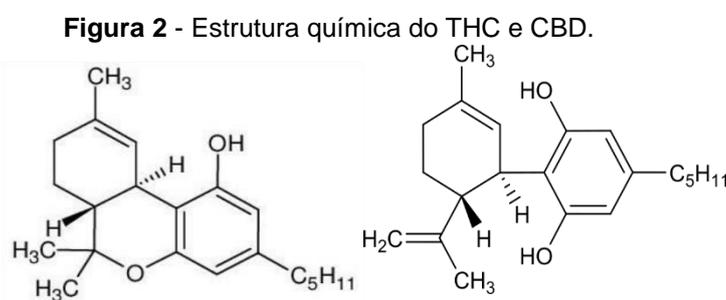
A transdução da dor consiste na primeira etapa do mecanismo de dor. Nessa fase ocorre a detecção dos estímulos nocivos pelos receptores da dor (primeira, segunda e terceira ordem) que geram o impulso elétrico. Logo após ocorre a transmissão, esses impulsos serão conduzidos pelas fibras sensoriais para o corno dorsal da medula espinhal. No **quadro 1** estão presentes alguns mediadores que participam desse processo (MOFFAT, RAE, 2011).

A modulação da dor ocorre no corno dorsal da medula espinhal. Ao passar pela medula espinhal, as informações serão direcionadas ao tálamo somatossensorial e medial para os núcleos do tronco cerebral, resultando no controle da percepção e resposta a dor (MOFFAT, RAE, 2011).

3.4 Derivados da *Cannabis sativa* e legislação brasileira

Os produtos derivados da *C. sativa* podem ser disponibilizados na forma de fitoterápicos, fitofármacos e sintéticos. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada N°26/2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (26/2014) é definido como medicamentos fitoterápicos, os que utilizam apenas matérias primas ativas vegetais e que tenha eficácia e segurança assegurados. Não se considera um medicamento fitoterápico aquele que contém substância ativa isolada. Um exemplo de medicamento fitoterápico é o óleo de *Cannabis full spectrum*, importado ou artesanal que possui em sua composição todos os metabólitos da *C. sativa* (VIEIRA, MARQUES, SOUSA, 2020).

A Anvisa classifica os fitofármacos como medicamentos da biodiversidade vegetal que possuem substâncias purificadas e isoladas com estrutura química definida e atividade farmacológica. O óleo de CBD da *Prati-Donaduzzi* é um exemplo desse tipo de medicamento que possui em sua composição apenas o CBD (figura 2) nas concentrações de 20 mg/ml, 50 mg/ml e 200 mg/ml em frascos com 300 ml. Esse produto pode ser obtido através de prescrição médica receituário tipo B (azul), com numeração controlada. Uma das suas indicações é no controle de crises epiléticas (ANVISA, 2020).



Fonte: MATTOS et al., 2017.

No ano de 2017 no Brasil, foi aprovado o primeiro medicamento com a presença de metabólitos da *C. sativa*. O medicamento Mevatyl® (figura 3) distribuído pela *Beaufour* Farmacêutica de Registro nº 1697700030014 que contém como princípios ativos o THC e o CBD. São administrados pela via bucal para o tratamento antiespasmódico moderado a grave ocasionados pela esclerose múltipla (EM). E, em 2020 a Anvisa definiu os critérios e procedimentos para a importação dos derivados da Cannabis através da RDC N° 335/2020 para pessoa física mediante prescrição por profissionais legalmente habilitados. Os insumos farmacêuticos aprovados para importação são os derivados vegetais, fitofármacos, a granel ou produtos industrializados (ANVISA, 2020).

De acordo com a ANVISA (2019, p.194), a RDC 327/2019 “dispõe 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 [...]”. Essa resolução define que os derivados vegetais da *C. sativa* devem conter predominantemente o CBD. Limitando a presença de até 0,2% do THC nesses produtos, exceto no uso para cuidados paliativos no caso de pacientes que não responderam as demais alternativas terapêuticas e em situação clínica irreversível/terminal (ANVISA, 2019).

De acordo com os critérios e procedimentos descritos na RDC N°335/2020. A ANVISA autoriza a importação de produtos derivados da *C. sativa* para uso próprio no tratamento da saúde. Essa importação também pode ser realizada pelo responsável legal ou procurador legal do paciente através de um cadastro na instituição que tem validade de 02 anos (ANVISA, 2020).

Figura 3 – Medicamento Mevatyl®



Fonte: Cannabis & Saúde,2020.

No Brasil existem associações que conseguiram o direito de plantio da *Cannabis* na Justiça para a produção de medicamentos fitoterápicos. A Abrace Esperança (**figura 4**) conseguiu essa autorização no ano de 2017 e produz esses medicamentos para o tratamento da epilepsia refratária, mal de Parkinson, mal de Alzheimer e autismo. Eles realizam o cultivo legalizado, possuem um laboratório responsável pela produção dos medicamentos, realizam o encaminhamento médico, prestam apoio jurídico aos pacientes e seus familiares e realizam um atendimento humanizado (Abrace Esperança, 2021).

Figura 4 – Cultivo da Cannabis pela Abrace Esperança- PB



Fonte: Abrace Esperança, 2021.

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica de artigos indexados nos bancos de dados on-line: Elsevier, Scopus, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (Pubmed) e *National Library of Medicine* (Medline), com base nos descritores: *Cannabis sativa*, Canabidiol, Dor, Maconha e Tetrahydrocannabinol. *Cannabis sativa*, *cannabidiol*, *pain*, *marihuana and tetrahydrocannabinol*.

Os critérios de inclusões: Os artigos foram selecionados e analisados de acordo com o ano de publicação que compreendem os anos de 2000 a 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol. Foi feita a seleção de estudos que evidenciam os benefícios, eficácia e segurança do canabidiol no tratamento da dor e coletado os dados relativos à construção teórica proposta. Os critérios de exclusão compreenderam os estudos que não estiveram de acordo com os descritores, objetivos descritos, artigos, teses, dissertação, legislação e trabalhos em congresso sem comprovação científica.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre a pesquisa da literatura que abordaram os derivados da *C. sativa*, foram encontrados cerca de 695 artigos (Tabela 1) que corresponderam os descritores. No quais, após a realização de uma triagem de acordo com os descritores informados, foram lidos cerca de 50 resumos e 29 estudos foram selecionados para fazerem parte da revisão bibliográfica proposta. Dentre os assuntos que foram estudados, destacam-se a taxonomia da planta, mecanismo de ação dos seus compostos, sistema endocanabinoide, fisiopatologia da dor e medicamentos aprovados para o tratamento medicinal.

Tabela 1: Revisão bibliográfica

Bancos de dados eletrônicos	Scielo	LILACS	PubMed	Medline	Totais
Artigos Localizados	475	100	70	50	695
Resumos lidos	30	10	5	5	50
Textos lidos na integra	20	8	4	3	35
Artigos que atenderam os critérios de inclusão	19	5	6	5	35

Fonte: Tabela dos autores.

5.1 Mecanismos de ação dos canabinoides na dor

Os principais metabólitos da *C. sativa* que apresentaram efeitos medicinais no tratamento da dor, foram o THC e o CBD. “A ação anestésica do THC é alcançada após uso oral causando alívio da dor em pacientes após procedimento quimioterápico.” (MORAIS; SILVA; LIMA, 2020). O mecanismo de ação do THC ocorre quando ele se liga aos receptores CB1 ou CB2. Esses receptores estão presentes nas membranas celulares no qual são acoplados às proteínas G e à enzima adenilato ciclase (AC). A sua interação ocorre através dos ligantes: anandamida ou THC, que geram várias reações, como a inibição da enzima AC, que leva a diminuição da enzima adenosina monofosfato cíclica – cAMP, abertura dos canais de potássio (K⁺) que diminui a transmissão de sinais e fechamento dos canais de cálcio (Ca²⁺), acarretando a diminuição gradativa da liberação de neurotransmissores (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Os canabinoides inibem de forma específica a liberação do glutamato no hipocampo que resulta na diminuição da resposta dolorosa que é mediada pelos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Devido a essa ação, é possível que eles possam ser utilizados no tratamento doloroso de distúrbios que são mediados pelo NMDA. Os mecanismos glutamatérgicos podem estar relacionados com a enxaqueca, fibromialgia e outras doenças (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

O perfil farmacodinâmico do THC pode sofrer alterações devido a alguns hormônios. “Pacientes do sexo feminino com elevados níveis de estrogênio que são mais sensíveis aos efeitos da cannabis medicinal sobre a dor” (LOPEZ, 2010). Foi constatado o aumento da expressão dos receptores CB1 após modelo de dor neuropática, que pode justificar a maior eficácia analgésica em casos crônicos. “A ativação desses receptores está associada às propriedades anti-hiperalgésicas e antialodínicas dos canabinóides” (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Outros estudos sugerem que os receptores CB2 que são associados a imunidade, estão envolvidos com a antinocicepção. Ao administrarem doses baixas de canabinóides em conjunto com doses de morfina, observou-se a potencialização do efeito nociceptivo. Melhorando a eficácia e segurança no controle da dor, devido a

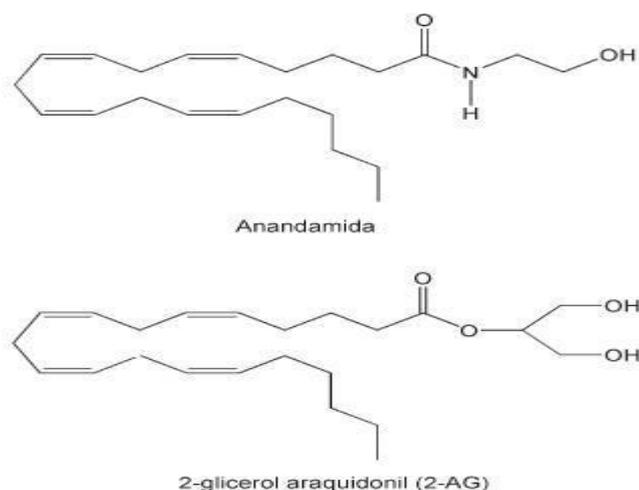
essas substâncias não possuírem efeito de depressão respiratória (BONFÁ et al., 2010).

De acordo com evidências clínicas, o THC e outros canabinoides podem prevenir a dor se forem administrados diretamente na medula espinal, no tronco encefálico e no tálamo. Esse resultado traz em evidência o possível efeito modelador da dor pelo sistema endógeno endocanabinol devido a liberação da anandamida na zona cinzenta periaquedutal (RIBEIRO, 2014).

Em 1964, o cientista Israel Raphael Mechoulam descobriu a existência dos canabinóides endógenos em diversos animais. Dentre eles, destacam-se a anandamida e o glicerol araquidonil (2-AG). Existem também as moléculas sintetizadas que são análogos ao THC. Como o dronabinol, nabilone, CP 55940, levonantradol e HU-2010 que é de 100 a 800 vezes mais potente que o THC (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

A anandamida (**figura 5**) é um canabinoide endógeno formada a partir do ácido araquidônico e etalonamina. Ela tem um curto período de ação e apresenta moderada afinidade pelo receptor CB1 Comparada com o THC. No qual apresenta semelhantemente a maioria dos seus efeitos farmacológicos. Essa molécula apresenta afinidade moderada pelo receptor CB1 e foi encontrada em várias regiões do cérebro humano onde se encontram em abundância os receptores CB1 e em outras regiões do corpo que apresentam altas concentrações dos receptores CB2. Conclui-se que a afinidade dessa molécula com os receptores canabinoides comparada ao THC é cerca de 25 a 50% (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Figura 5 – Moléculas da anandamida e 2-AG



Fonte: HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006.

No ano de 2018 foi realizado nos Estados Unidos da América um estudo com pacientes em um centro privado de tratamento da dor. Foram acompanhados 97 pacientes durante 8 semanas. Dos quais, 31 eram homens e 66 mulheres diagnosticados com dores crônicas e estavam realizando tratamento com medicamentos opioides por cerca de 2 anos. Foram administrados nessa população o óleo do extrato da *Cannabis* rico em CBD durante todo o estudo. Cerca de 53,2% dos pacientes diminuíram os medicamentos opioides, fato que pode estar associado pelo possível efeito analgésico do CBD. 94% desses pacientes relataram melhora na qualidade de vida (CAPANO; WEAVER; BURKMAN, 2020).

Na Pensilvânia em 2020, foi realizado um estudo com 181 pessoas que utilizam a maconha para fins medicinais, dos quais 85 foram homens, 95 mulheres e 1 uma pessoa não binária com a idade média de 41,21 anos. De acordo com os resultados da pesquisa, durante o período de 6 semanas, o uso constante da maconha proporcionou aos usuários melhorias significativas na diminuição da dor e ansiedade. Concluiu-se que ao ser utilizado a maconha para fins medicinais, ela pode trazer resultados benéficos para a melhoria da qualidade de vida e no alívio da dor. Porém, ainda se faz necessários exames aprofundados sobre os impactos da maconha no autocuidado (PETERSON; LE; DAUTRICH, 2021)

5.2 Medicamentos desenvolvidos através dos compostos da *C. sativa* contra a dor

O laboratório britânico GW Pharmaceuticals foi o responsável pelo primeiro medicamento com THC e CBD. Após a realização dos testes clínicos, obteve a aprovação de comercialização. O medicamento com o nome Sativex® é apresentado na forma de spray oral que permite uma dose individualizada devido a própria titulação pelo paciente. A média de utilização pelos pacientes com dor oncológica, neuropática e com esclerose múltipla é cerca de 8 a 12 aplicações por dia. Que resulta em 2,7 mg de THC (22 a 32 mg por dia) e 2,5 mg de CBD (20 a 30 mg por dia) (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008) e (BARNES, 2006).

Atualmente no Brasil é permitido a importação de fitoterápicos a base da *C.*

sativa para o tratamento da epilepsia refratária e a compra do medicamento Mevatyl® que é indicado para o tratamento de espasmos moderados a grave, provenientes da esclerose múltipla (EM). Portanto, não há um medicamento com metabólitos da *C. sativa* que seja indicado para dor no país. Porém, em alguns países são comercializados alguns produtos pela fabricante Bedrocan International que por indicação da mesma, é possível tratar da dor crônica, esclerose múltipla, náuseas, vômitos, falta de apetite, glaucoma e a síndrome de Tourette (DONK et al, 2018).

O Cesamet® que tem como princípio ativo o nabilone que é uma molécula sintética do THC. É utilizado como agente antiemético e comercializado no Canadá. Já o Marinol® que possui como substância ativa o dronabinol que é sintetizado do THC, é comercializado nos Estados Unidos com a indicação para a anorexia em pacientes com AIDS e para os sintomas de náuseas e vômitos em pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia (CARLINI; MATTOS, 2011).

O Sativex® apresentado no quadro 3, possui os mesmos princípios ativos, dose e forma farmacêutica que o Mevatyl® e é comercializado em vários países na indicação do tratamento de espasmos moderados a graves da EM. Porém, de acordo com um estudo o Sativex também serve para o “Tratamento da rigidez muscular e dor neuropática em doentes com Esclerose Múltipla; Analgésico em doentes oncológicos terminais” (FONSECA et al, 2013, p. 97-104).

Conforme a **tabela 2**, vários medicamentos com THC e CBD são comercializados pelo mundo em variadas formas farmacêuticas e doses. São indicados no tratamento de doenças e sintomas variados. Que compreendem a dor crônica, esclerose múltipla, náuseas, vômitos e apetite, glaucoma, Síndrome de Tourette, agente antiemético e entre outras. O uso desses medicamentos é prejudicado devido aos seus efeitos colaterais provocados pelo THC. Porém, pesquisas concluíram que pode ser realizado o tratamento combinado com THC e CBD. Pois o CBD consegue anular o efeito psicotrópico causado pelo THC, resultando na diminuição dos efeitos colaterais (ZUARDI, 2014).

Os efeitos colaterais apresentados pela associação dos princípios ativos CBD com o THC, são em geral: náuseas, vômitos, diarreia e sintomas psiquiátricos. E são contraindicados a utilização desses medicamentos por grávidas e lactantes (CARLINI; MATTOS, 2011).

Tabela 2: -Medicamentos à base da *C. sativa* comercializados pelo mundo

Nome comercial	Bedrocan®, Berobinol®, Bediol® e Bedica®	Cesamet®	Marinol®	Mevatyl®	Sativex®
Princípio ativo	Tetra-hidrocanabinol, canabidiol, trichomes e terpenos.	Nabilone	Dronabinol®	Tetraidrocanabinol + canabidiol	Tetraidrocanabinol + canabidiol
Fabricante	Bedrocan International	Abbott Laboratories	Solvay Pharmaceuticals, Inc.	GW Pharma Ltd	GW Pharma Ltd
Países onde são comercializados	Alemanha, Austrália, Espanha, Holanda, Itália.	Canadá	Estados Unidos	Brasil	Reino Unido, Canadá, Estados Unidos, Ásia, Oriente Médio e África.
Forma farmacêutica	Vaporizador, óleo e chá.	Cápsulas	Cápsulas	Solução Spray	Solução Spray
Dose	19% de THC e >1% CBD; 12% de THC e >1% CBD; 6% de THC e 7,5% de CBD; 14% de THC e >1% de CBD.	1 e 2 mg.	2,5 mg, 5mg e 10mg.	THC 27mg e CBD 25mg.	THC 27mg e CBD 25mg.
Indicação	Dor crônica, esclerose múltipla, náuseas, vômitos e apetite, glaucoma e Síndrome de Tourette.	Agente antiemético.	Anorexia em pacientes com AIDS. Náuseas e vômitos em pacientes com câncer.	Espasmos moderados a graves da EM.	Espasmos moderados a graves da EM. Dor neuropática da EM; analgésico em doentes oncológicos terminais.
Efeitos adversos	Náuseas, vômitos e diarreia, boca seca.	Euforia, ansiedade, taquicardia, depressão.	Hipotensão, diarreia, mialgia e	Tontura leve ou moderada e sintomas psiquiátricos.	Tontura leve ou moderada e sintomas psiquiátricos.
Contraindicação	Gravidez e lactantes.	Utilização junto com álcool ou barbitúricos.	Utilização junto com álcool, barbitúricos e fluoxetina.	Gravidez e lactantes.	Gravidez e lactantes.

Fonte: Próprios autores, 2021.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização do THC em associação com o CBD pode ser eficaz no tratamento da dor crônica devido a inibição da liberação da substância P e do glutamato que são neurotransmissores participantes das vias de sinalização da dor. Porém, ainda é necessário a realização de diversos estudos que possam assegurar a eficácia e segurança destes no tratamento medicamentoso.

De acordo com o conteúdo apresentado, se faz importante que ocorra uma maior flexibilidade das regulamentações governamentais. Pois, ainda é necessário que os estudos sobre os benefícios das terapias que utilizam os derivados da *C. Sativa* possam evoluir e que se possa descobrir se de fato eles apresentam segurança, eficácia e maiores benefícios comparados a medicamentos tradicionais. Como também, que seja difundido por toda sociedade que essa planta além de ser considerada uma droga, pode ajudar no desenvolvimento de novos tratamentos e tecnologias.

REFERÊNCIAS

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução Diretoria Colegiada nº327**. Dispõe 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, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: Seção: 01, Brasília, DF, 2019, n.239. p. 194, 11 dez.2019. - RDC No 327, DE 09 DE DEZEMBRO DE 2019.

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução Diretoria Colegiada nº335**. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. **Diário Oficial da União**: Seção: 01, Brasília, DF, 2020, n.18. p. 54, 27 jan.2020. - RDC No 335, DE 24 DE JANEIRO DE 2020.

BATALHA, L.; M.; C. **Anatomia, Neurobiologia e Fisiopatologia da Dor**. 1.ed. Porto: Coisas de Ler Edições, 2015.1-13 p.

BARNES, M. P. **Sativex®**: Clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. **Exp Opin Pharm**, London, 607-615 p. Marc 2006. DOI 10.1517/14656566.7.5.607 2006;7:607-615.

BONFÁ, L. V.; OLIVEIRA, R. C.; 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, Set. 2008. DOI 10.1590/S003470942008000300010.

BORILLE, B. T. **Caracterização química da planta *Cannabis Sativa L.* a partir de sementes apreendidas pela Polícia Federal no Estado do Rio Grande do Sul**. 2016. 35-73 p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

CAETANO, R. M. S. **Influência de aspectos políticos e culturais no desenvolvimento de pesquisas que empregam o uso de canabinoides**. 2019. Ouro Preto, 2019. 16-39 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia Generalista) - Universidade Federal de Ouro Preto.

CARDOZO JUNIOR, E.L. **Tecnologias de extração**. In: Fórum: canabidiol como medicamento ciência, tecnologia e regulamentação. 1., 2019, São Paulo. **Anais [...]**. São Paulo. Sindusfarma, 2019.

CARLINI, E. A. **A história da maconha no Brasil**. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p. 314-317, Jul. 2007. DOI 10.1590/S004720852006000400008.

Capano, A.; Weaver, R.; Burkman, E. **Avaliação dos efeitos do extrato de cânhamo CBD no uso de opioides e indicadores de qualidade de vida em**

pacientes com dor crônica: Um estudo de coorte prospectivo. Pós-graduação. Med. 2020, 132, 56-61.

CURY, R. M.; SILVA, E. G.; NASCIMENTO, F. P. **O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da cannabis como antiespasmódico** :uma revisão da literatura. Rev. Bras. de Iniciação Científica (RBIC), Itapetininga, v. 7, n.2, p. 148170, 2020.

Edição Especial Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA)

FONSECA, M. *et al.* **O Sistema Endocanabinóide** – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, Coimbra, vol. 2, n. 2, 97-104 p. Nov. 2013.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A. S.; ALBÉRICO, B. F. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa***. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 2 p. 318-325, Abr. 2006. DOI 10.1590/S0100-40422006000200024.

JANEIRO, I. M. I. **Fisiologia da dor**. 2017. 1-21 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa, 2017.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. **Patofisiologia da dor**. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 13, n.1, p.1-12, Mar. 2008. DOI 10.5380.

KLEIN, M. **Efeito do canabidiol no reparo de úlceras mecanicamente induzidas na mucosa oral de ratos:** avaliação clínica e histológica. 2018. 15-35 p. Dissertação (Mestrado em Estomatologia). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

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. 47-51 p. DOI 10.5935/1806-0013.20160012.

LIMA, E. F. **Estudo de modelagem molecular do receptor canabinoide CB1 e suas interações com o Δ^9 – THC**. 2009. 15-48 p. Tese (Doutorado em Ciências Físico- Química) – Instituto de Química São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2009

MANO-SOUSA, B.J. *et al.* **Os derivados da Cannabis sativa têm potencial para limitar a severidade e a progressão da COVID-19?** Uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, Belo Horizonte, Nov. 2020. v. 2, n. 3, p. 83-96, DOI 10.29327/226760.2.39.

MATOS, R. L. A. *et al.* **O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia**. **Rev. Virtual Quim**, Niterói, 2017, 9 (2), 786-814 p.

MECHOULAM, R.; **Marijuana:** Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects. 1.ed. New York: Academic Press, 1973.1-99 p..

MOFFAT, R.; RAE, C. P. **Anatomy, physiology and pharmacology of pain**.

Anaesth Intensive Care Med .2. ed. Macintyre: Elsevier Ltd, 2011. 12–5 p.
 MORAIS, C. E.; SILVA, E. P.; LIMA, R. S. 2021. **O uso do canabidiol como medicamento no Brasil para tratar doenças crônicas**. *Pubsáude*, Maringá, 5, a087. 1-7 p. DOI: 10.31533.

Peterson, A. M.; Le C.; Dautrich, T. **Measuring the Change in Health-Related Quality of Life in Patients Using Marijuana for Pain Relief**. *Med Cannabis Cannabinoids* 2021. doi: 10.1159/000517857

RANGEL, O.; TELLES, C. **Tratamento da dor oncológica em cuidados paliativos**. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, 33-37 p. Dez. 2014.

RAJA, S. N. et al. **The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises**. *PAIN* 00 (2020) 1–7.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. 11-20 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando de Pessoa, Porto, 2014.

SILVEIRA, J.C. et al. **Levantamento e análise de métodos de extração de óleos Essenciais**. *Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer, Jandaia*, v.8, n.15; p. 2039, nov. 2012.

STANFIELD, C. L. **Fisiologia Humana: Com Myhealthlab**. 5. Ed. São Paulo: Pearson, 2014. 300-313 p.

VAN DONK, V. et al. **An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia**. *Pain*, Washington, v. 160, n. 4. 860-869 p. Abr. 2019. DOI 10.1097

VIEIRA, L. S.; MARQUES, A. E. F.; SOUSA, V. A. **O uso da cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: Uma revisão de literatura**. *Scientia Naturalis*, Rio Branco, v. 2, n. 2, p. 901-919. aug. 2020.

WIDMAIER, E. P.; RAFF, H. S. K. T.; VANDER, S. L. **Fisiologia Humana: Os Mecanismos das Funções Corporais**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013. 197213 p.

ZUARDI, A. W. **História da cannabis como medicamento**. *Rev. Bras. Psiquiatria*, São Paulo, v. 28, n. 2, 153-157 p. Nov. 2005. DOI10.1590/S151644462006000200015.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C. **Cannabis sativa: a planta que pode produzir efeitos indesejáveis e também tratá-los**. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 32, p. 51-52. Mai. 2010. DOI1590/S1514446201000050000.